Lane Medical Library

Was lehrt der experimentelle Ratten- und Mäusekrebs in Bezug auf das Krebsproblem?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

Von

Gertrud Neuländer
Prakt. Aerztin aus Halensee

Tag der Promotion: 12. Dezember 1918

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

1918

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. **His**

Referenten: Prof. Dr. **Blumenthal**

Prof. Dr. **Kraus.**

Dem Andenken meiner Mutter

Während die Kenntnis des menschlichen Krebses sehr weit zurückliegt und sich bis Hippokratis zurückverfolgen läßt, ist das Studium und das Interesse, das man den tierischen Geschwülsten entgegenbrachte, neueren Datums.

Moreau war der erste, der 1894 auf transplantable Mäusekarzinome hinwies, nachdem er sich schon seit 1888 mit diesen Transplantationen beschäftigt hatte. Er fand bei seinen Studien im Institut Pasteur in Paris in einem Käfig, in dem sich Wanzen eingenistet hatten, eine Tumormaus. Er brachte dann gesunde Mäuse in einen Käfig, der auch Wanzen aufwies und konnte nach einigen Monaten feststellen, daß fast alle Mäuse an demselben Tumor erkrankt waren, der sich histologisch als ein dem menschlichen Karzinom analoges Gebilde erwies. Seine Mitteilungen fanden wenig Beachtung.

Erst als im Jahre 1901 und 1902 Jensen in Kopenhagen in seinen klassischen Arbeiten seine Beobachtungen veröffentlichte, daß sich bei Mäusen Geschwülste fänden, die in ihrem histologischen Bau menschlichen Karzinomen gleichwertig wären, und die sich von einer Maus auf die andere übertragen ließen, da war das Interesse aller beteiligten Kreise für das Tierexperiment erwacht. Man übertrug das Interesse nicht nur auf Tumoren bei Mäusen und Ratten, sondern auch auf Geschwülste bei Pferden, Hunden, Katzen, Kaninchen, Vögeln, ja sogar auf solche bei Kaltblütern. Es fand sich, daß der Spontankrebs bei diesen Tieren viel häufiger vorkommt,

als man angenommen hatte. Die experimentelle Forschung beschäftigte sich aber vorzugsweise mit Mäusen und Ratten, einesteils, weil sie für Studienzwecke wegen ihrer Zugänglichkeit für Uebertragungen sehr geeignet, andererseits, weil sie leicht erhältlich und billig waren. Nach Jensen haben viele Forscher den Ratten- und Mäusegeschwülsten fortlaufend ihre Arbeit gewidmet, insbesondere Borrel, Ehrlich-Apolant, Bashford, Haaland und in Berlin zuerst L. Michaelis, C. Lewin und andere. Die Experimente Jensens wurden in allen Laboratorien bestätigt. Es zeigte sich im Laufe der Studien, daß man auf diesem Gebiete experimentell in ähnlicher Weise wie auf anderen Gebieten der inneren Medizin, z. B. der Infektionskrankheiten, arbeiten konnte, und so war die Möglichkeit gegeben, den Tierkrebs in aetiologischer, biologischer, morphologischer und therapeutischer Hinsicht zu erforschen und die Nutzanwendung auf den menschlichen Krebs zu ziehen.

Bald nachdem Jensen seine Beobachtungen veröffentlicht und dadurch das allgemeine Interesse erweckt hatte, traten Meinungsverschiedenheiten auf. Man hatte von nun an als Bezeichnung bösartiger Geschwülste ohne Rücksicht auf die Struktur (1) als Schlagwort Krebs gewählt. Nach v. Hansemann bedeutet dies keinen Vorteil für die Wissenschaft. Bald bildeten sich zwei Gruppen. Die eine Gruppe, deren Vertreter Bashford, Ehrlich-Apolant, L. Michaelis, C. Lewin, Blumenthal, Goldmann, Henke, Lubarsch, Murray, Haaland, Borrel, Clowes, Gaylord u. a. sind, ist infolge ihrer Forschungen zu dem Resultat gekommen, daß das Mäusekarzinom und das Rattensarkom mit den gleichen Erkrankungen des Menschen sowohl histologisch als auch biologisch zu identifizieren ist, höchstens eine mildere Form bedeutet.

Diesen Ansichten gegenüber steht die Meinung der zweiten Gruppe. Hier sind besonders Eberth und Spude und v. Hansemann zu nennen, die sowohl in histologischer Hin-

sicht dem Mäusekarzinom seine epithelialen Eigenschaften absprechen und es zu den Endotheliomen zählen wollen, und im besonderen v. Hansemann, der biologisch die Mäusegeschwülste als so grundverschieden von den menschlichen bezeichnet, daß er den Namen Mäusekrebs nicht für sie für anwendbar hält, da er bei diesen Geschwülsten viele wichtige Dinge, die menschlichen bösartigen Tumoren eigen sind, vermißt (2). Es ist daher wichtig, die Einwände, die gegen den Tierkrebs als echten Krebs gemacht worden sind, zu prüfen.

Es muß von vornherein in Betracht gezogen werden, daß ein großer Unterschied zu berücksichtigen ist. Beim Menschenkrebs handelt es sich um Spontankrebs, während der Tierkrebs sehr selten als solcher auftritt. Wir haben es hier fast ausschließlich mit einem experimentellen Krebs zu tun, der durch Uebertragung von Krebszellen entsteht und so, wie schon vorher erwähnt wurde, nur mit der Metastase des menschlichen Krebses vergleichbar ist (3). Auch v. Hansemann betont, daß Impftumoren der Mäuse in bezug auf Metastasenbildung sich ganz anders verhalten als Spontantumoren und es nicht leicht sei, sichere Spontantumoren zu erhalten, da die Händler täuschen.

Für Apolant (4) bleiben die spontanen Mäusetumoren „Krebse der Brustdrüse mit allen für die Diagnose wichtigen Eigenschaften".

So hat C. Lewin (Berliner klinische Wochenschrift 1913 Nr. 4) nach eingehenden Studien an einem großen Material es unternommen, die Anschauungen von Eberth und Spude und v. Hansemann zu widerlegen. Er führte aus, daß schon Apolant durch seine an 300 Mäusetumoren gemachten mikroskopischen Untersuchungen beweisen konnte, daß es sich hierbei nicht, wie von den drei Autoren behauptet wurde, um Endotheliome handele, sondern um epitheliale Geschwülste, was durch ihren drüsigen Bau bewiesen ist. Da die Ge-

schwülste fast ausschließlich bei weiblichen Mäusen vorkommen und hauptsächlich auf der Bauchseite sitzen, wo andere Drüsen nicht in Betracht kommen, so ist als Ausgangspunkt allein die Mamma zu bezeichnen, zumal dieses Organ bei Mäusen, wie von Apolant und Murray, sowie von Haaland festgestellt wurde, in Läppchen angeordnet, die ganze Bauchseite vom Knie bis zu den Genitalien einnimmt, ja sich sogar nach Murray auf der Rückseite ausbreiten kann. Diesen Anschauungen haben sich viele Forscher angeschlossen. „Eberth und Spude haben, ohne die Anatomie der normalen Mäusemamma zu berücksichtigen, wie Apolant zeigen konnte, Drüsenausführungsgänge mit Lymphgefäßen und ganz normale Mammaalveolen mit abgeschnürten Hohlprossen von Lymphgefäßen verwechselt.“ v. Hansemann stützt sich auf die Versuche von Deton, der durch das Plattenmodellverfahren in 2 Fällen Beziehungen zwischen der Brustdrüse der Maus zu der Geschwulst nicht nachweisen konnte. Apolant konnte auch hier wieder zeigen, daß das Plattenmodellverfahren für die Untersuchungen der Mäusemamma nicht geeignet ist, da es sich nicht um ein geschlossenes Organ handelt, sondern um viele, im Zellgewebe verstreute Läppchen, die durch Ausführungsgänge zusammenhängen. Auch gegen die Einwände v. Hansemanns hinsichtlich der Biologie der Mäusegeschwülste führt C. Lewin folgendes aus:

Ein infiltratives Wachstum ergibt sich aus innerer Notwendigkeit. Wenn die Möglichkeit einer Ausbreitung nicht mehr vorhanden ist, so kommt es zur Durchwachsung. So liegen die Verhältnisse beim Menschen. Bei der Maus und Ratte fallen die Widerstände fort. Die Geschwülste liegen in lockerem subkutanem Bindegewebe und haben die Möglichkeit sich auszubreiten. Befindet sich die Geschwulst in den inneren Organen oder in der Muskulatur, so sehen wir auch hier denselben Vorgang wie beim Menschen, es kommt zu infiltrativem Wachstum.

v. Hansemann bestreitet auch noch das andere Anzeichen der Bösartigkeit bei Ratten- und Mäusegeschwülsten, die Metastasenbildung. Bei Spontantumoren will er sie überhaupt niemals gefunden haben. Das ist durch viele Forscher widerlegt worden. C. Lewin hat einen Spontantumor beschrieben, bei dem er in Lunge und Leber massenhaft Metastasen beobachten konnte. Apolant fand unter 221 Spontantumoren 6 mal Metastasen, Murray unter 87 Fällen 37 mal, Haaland unter 237 Spontantumoren 103 mal in der Lunge, 4 mal in der Leber, 1 mal in der Niere usw. (6).

Viel häufiger als makroskopische Metastasen finden sich nach den Forschungen des Londoner Instituts die mikroskopischen (etwa in 50% der Fälle). Auffallend sind die verhältnismäßig vielen Lungenmetastasen. Diese weisen auf eine Ausbreitung der Geschwülste auf dem Wege der Blutbahn hin und sprechen gegen die Annahme v. Hansemanns, der das Zustandekommen von Metastasen durch Impfung von Zellbrei in die Gefäße der Lymphbahnen erklärt. Dagegen ist anzuführen, daß Metastasen sowohl bei Spontan- als auch bei Impftumoren am häufigsten in der Lunge anzutreffen sind.

Betrachten wir einige Spontantumoren der Literatur etwas näher.

Haaland (7), Borrel, Erdheim, Hertwig und Poll u. a. beschrieben Plattenepithelkrebse der Maus von der Haut oder deren Anhangsgebilden meistens ausgehend. In dem Falle, der von Hertwig und Poll beobachtet wurde, handelte es sich um einen kleinapfelgroßen Tumor an der Vorderseite. Der Tumor war gegen die Unterlage nicht verschieblich, die vordere rechte Extremität befand sich im Geschwulstmaterial. Murray beschrieb 2 Plattenepithelkarzinome des Magens, die nicht übertragbar waren. Desgleichen ein Plattenepithelkarzinom am Nacken der Maus mit Metastasen in

den Lymphdrüsen. Ein ähnlicher Tumor wurde von Bashford und seinen Mitarbeitern an der Axilla der Maus beobachtet.

Karzinosarkome wurden von Ehrlich und Apolant beschrieben. Aus einem zuerst vorhandenen Adenokarzinom der Mamma entwickelte sich ein Sarkom. Bashford konnte auch denselben Vorgang beobachten. Spontane Sarkome der Maus sind selten. Haaland, Zyzzer und Murray berichten über Lymphosarkome bei Mäusen. Bei Haaland stammten 5 oder 6 mit demselben Tumor behaftete Mäuse aus demselben Käfig. Uebertragungen glückten nicht.

Von Murray liegt ein Fall vor, in dem neben einem Mammakarzinom gleichzeitig ein Lymphadenom der Mediastinaldrüsen in die Erscheinung trat. In der Lunge waren Metastasen beider Tumoren vorhanden.

Jensen beschrieb ein Spindelzellensarkom, das intraperitoneal in der Nierengeegnd sich entwickelt hatte und leicht transplantabel war.

Haaland beschreibt ein Osteo-Chondrosarkom der Wirbelsäule einer Maus, das in den Wirbelkanal eingewachsen war, die Nervenstämme der Cauda equina umschnürte und bis in die Muskulatur eindrang. Murray hatte Gelegenheit einen Tumor bei einer Maus zu beobachten, der sich auch nicht übertragen ließ. Er bezeichnet ihn als rezidivierendes Chondro-Osteo-Sarkom mit epithelialen Beimischungen. Der in der rechten Weiche sitzende Primärtumor bestand aus Spindelzellen, untermischt von vereinzelten Acini der normalen Brustdrüse. Murray sah den Tumor als ein Spindelzellensarkom der Mamma an. Es kam nach Entfernung des Tumors zu einem schnell wachsenden Rezidiv, das die Muskulatur des Schenkels durchbrach und durch die Bauchdecken in die Peritonealhöhle hineinwucherte.

Bei Ratten kommen besonders häufig Sarkome vor. Sie

stehen in demselben Zahlenverhältnis wie die Mammakarzinome der Mäusegeschwülste, die etwa 95% aller Mäusegeschwülste ausmachen.

v. Eiselsberg fand bei einer ausgewachsenen weißgrauen Ratte ein Fibrosarkom in Hühnereigröße.

Es bestand ein Zusammenhang mit dem Periost des rechten Schulterblattes. Friket fand bei einer weißen Ratte intraperitoneal ein Spindelzellensarkom. Ein subperiostales Sarkom am Schenkel einer Ratte fand Velich. Der Tumor zeigte eine außerordentlich große Infektiosität und war so leicht übertragbar, daß durch Benagen sich neue Geschwülste am Zahnfleisch der Tiere zeigten. Leo Loeb beschäftigt sich eingehend mit Rattentumoren, besonders mit Sarkomen, die von der Schilddrüse ihren Ausgang nehmen. Herzog macht den gleichen Tumor zum Gegenstand seiner Studien. Seinem Rattenbestand entstammte der Spontantumor, der dann zu zahlreichen Versuchen dienen konnte.

Der Flexner-Joblingsche Tumor wird von zahlreichen Autoren zu den Mischtumoren gerechnet. Von den Samenbläschen ausgehend, zeigte er von Anfang an sowohl spindlige polyedrische Zellen als auch tubuläre und alveoläre Elemente. Man findet bei ihm ausgedehnte Metastasen der Lunge (8). Reine epitheliale Rattengeschwülste sind sehr selten. Leo Loeb berichtet von einem malignen Adenom. Für einen ähnlichen Tumor ist ein von Jensen beschriebenes Adenom anzusehen.

Hanau beschrieb ein Plattenepithelkarzinom der Vagina mit Metastasen in den Lymphdrüsen, das leicht übertragbar war und deswegen besonders wichtig ist, weil es die erste Beobachtung einer transplantablen Tiergeschwulst darstellt.

Das zweite in der Literatur vorkommende Rattenkarzinom ist das von C. Lewin und L. Michaelis beschriebene Adenokarzinom der Mamma. Der walnußgroße Spontan-

tumor fand sich bei einer ausgewachsenen weiblichen Ratte. Auf der Höhe des Tumors befand sich die Zitze. Der Tumor war leicht von der Unterlage und Haut verschieblich und ließ sich leicht ausschälen. Er zeigte mikroskopisch das Bild des Carcinoma medullare. — Ich komme nun zu den experimentellen Geschwülsten. Durch Uebertragung intakter Tumorzellen gelang es, gleichartige Geschwülste bei anderen Tieren hervorzurufen. Man konnte aber bald feststellen, daß die Uebertragung hauptsächlich bei Tieren gleicher Rasse und Spezies gelang. So mißlangen z. B. Uebertragungen von Tumoren Kopenhagener Mäuse auf Berliner und umgekehrt[9]. Haaland berichtet sogar von einem transplantablen Mäusesarkom mit 100% Impfausbeute, das auf norwegische Mäuse nicht übertragbar war. Als die Tumortiere nach Frankfurt zurückgebracht wurden, ließ sich die Geschwulst auch nicht in Frankfurt wieder weiterzüchten. Es ist möglich, daß hier „Lebensbedingungen, Ernährung und Klima" (Lewin) eine wichtige Rolle spielen, da man ja auch beim Menschen ähnliche Verhältnisse vorfindet. Nach Roger Williams findet man bei Negern in ihrer Heimat fast keine bösartigen Geschwülste. Wechseln sie ihren Aufenthalt und leben in Kulturstaaten, so erkranken sie dort im gleichen Verhältnis an bösartigen Geschwülsten wie die andere Bevölkerung. Die Transplantationen sind auch abhängig vom Ort der Impfungen. A. Kraus, Ranzi, Ehrlich und Jamanoncki konnten zeigen, daß nach erfolglosen subkutanen Impfungen und Impfungen in die inneren Organe, eine intraperitoneale Impfung von Erfolg begleitet war. Nach einer angegangenen Impfung ins Peritoneum trat Immunität auf.

Man wählte hauptsächlich zur Injektion einen Tumorbrei oder man transplantierte Tumorstückchen. Versuche, die mit filtriertem Tumorextrakt angestellt wurden, hatten keinen Erfolg. (Königsfeld) (9). Die erste erfolgreiche Uebertragung einer Rattengeschwulst gelang Hanau (Fortschritt der Medi-

zin 1889). Er impfte kleine Stückchen einer Drüsenmetastase in die tunica vaginalis zweier Ratten und erzielte nach 7 resp. 8 Wochen eine ausgedehnte Karzinose des Bauchfells bei beiden Tieren. Die neuen Tumoren waren von gleichem mikroskopischen Bau und gehörten zu den verhornenden Plattenepithelkarzinomen. Nach einigen kleineren Versuchen anderer Forscher gelang es dann Moreau ein Mäusekarzinom fortgesetzt zu transplantieren, das eine Impfausbeute von 90% aufwies.

Loeb konnte ein Rattensarkom der Thyreoidea durch 40 Generationen fortimpfen. (Journal of med. Research 1901.)

Jensen nahm dann die Moreauschen Versuche wieder auf. Er verimpfte ein alveoläres Karzinom einer weißen Maus, das bald eine Impfausbeute von 40—50% aufwies. Er studierte eingehend diese Tumoren und verstand es, die Aufmerksamkeit weiter Kreise auf seine Versuche zu lenken.

Leonor Michaelis erzielte sogar einen Impferfolg von 90 bis 100%. Er konnte infolge seiner Forschungen den Satz von der gleichen „Species und Rasse" aufstellen.

Bashford in London hat von eigenen Züchtungen nur durch 3 Generationen transplantieren können. Er machte den Jensenschen Versuch zum Objekt seiner Forschungen.

Ehrlich in Frankfurt hat große Untersuchungen an Mäusen angestellt. Er konnte 250 Spontantumoren beobachten. Es handelte sich bei allen seinen Tumoren um Geschwülste der weiblichen Mamma.

Von Hansemann hat neben den oben erwähnten immer wieder neue Bedenken geäußert gegen den Mäuse- und Rattenkrebs als echten Krebs (12 u. 13).

Er führt die Größe vieler Impftumoren an, die häufig zu der Größe des Tieres in keinem Verhältnis stehen, und die bei Menschentumoren nicht anzutreffen ist.

Wolley und Wherry (8) machten Studien an wilden

Ratten. Sie fanden unter 23000 wilden Ratten 21 Tumoren, 14 epithelialer und 8 bindegewebiger Natur. 4 mal fanden sich Metastasen. Aehnliche Resultate weisen dieselben Versuche von Coys auf. Resultat 1 p. Mille. Er fand 99 Rattentumoren, davon 43 maligne Fälle, darunter 12 Karzinome mit 16 Metastasenbildungen. Tyzza (Lubarsch und Ostertag Band XVI 1912, S. 89. (A series of spontanious tumors in mice with observations on the influence of heredity on the frequency of their occurence. — The fifth report of the cancer commission of Havard University Boston Massachusetts 1909.) Er konnte relativ viele Spontantumoren beobachten, dadurch daß es ihm ermöglicht war, die Tiere lange unter günstigen Verhältnissen zu halten und bei jedem Tier eine mikroskopische Untersuchung zu machen. Am häufigsten sah er Lungentumoren, besonders papilläre Kystadenome, zum Teil expansiv, zum Teil infiltrierend wachsend. Metastasen stellte er oft fest.

Dann sah er Lymphome, 4 von der Thymus und eines vom Mesenterium ausgehend mit infiltrativem Wachstum und Metastasen. — v. Hansemann vermißt auch die Kachexie bei Mäusen und Ratten. Er weist darauf hin, daß nach Entfernung des Tumors keine Rezidive entstehen.

Für abweichend vom menschlichen Karzinom hält er ferner die häufig vorkommenden sarkomähnlichen Strukturzellen in Mäusetumoren. Auch für das öftere spontane Zurückbilden der Mäusetumoren findet er beim Menschen kein Analogon. Schließlich scheint ihm eine Infektion bei Mäusetumoren vorzukommen. Apolant (10) erwidert hierauf, daß Riesendimensionen besonders bei Impftumoren vorkommen. Es gibt aber auch langsam wachsende Geschwülste.

Rezidive nach Radikaloperationen sind häufig beschrieben worden, durch die die Tiere eingingen. (Clunet). Was die sarkomähnlichen Bildungen bei den Mäusekrebsen be-

trifft, so hat, wie Apolant anführt, schon Marchand in Kiel 1889 die Tumoren trotzdem für Karzinome angesprochen. Apolant weist auf beim Menschen ähnliche Fälle hin und besonders auf den von Schmort beschriebenen und außerdem von Forßner, Herxheimer und Senger publizierten Fall von Karzino-Sarkom hin, der sich nach der Operation zu einem reinen Sarkom umwandelte.

Für eine Kachexie tumorkranker Mäuse spricht die Veränderung des Blutes und amyloide Degeneration der inneren Organe, die nachgewiesen wurden. Ich verweise hier auf die Untersuchungen von Hirschfeld, Pappenheim u. a. Eine Infektion ist bisher nicht einwandfrei erwiesen worden. — Ich lasse die Resultate weiterer Untersuchungen der Impftumoren, die ich der Literatur entnommen habe, in bezug auf die von Hansemann geäußerten Bedenken folgen:

Was das infiltrative Wachstum betrifft, so ist die Neigung dazu bei den Mäuse- und Rattentumoren im allgemeinen geringer. Ivannovics (14) erklärt dies dadurch, daß sich die Tumoren „als transplantierte Geschwülste metastatischen Tumoren ähnlich verhalten". Nach Apolant sind die Ursachen dafür in Entzündungsvorgängen, die sich an der Peripherie der Geschwulst (15) abspielen, zu suchen, wie sie bei menschlichen Tumoren nicht vorkommen und die das infiltrative Wachstum ungünstig beeinflussen. Hauptsächlich wirken aber die schon angeführten lokalen Verhältnisse mit. Es spricht, wie Lewin sagt, beim Zustandekommen des infiltrativen Wachstums nicht bloß die Bösartigkeit der Tumorzellen mit, sondern hauptsächlich die Beschaffenheit des Gewebes, in dem der Tumor wächst (17). Denn das, was Orth als Kriterium für destruierendes Wachstum annimmt, das Eindringen der Geschwulstzellen in das Nachbargewebe und schließlich die Vernichtung der Körperzellen, trifft nach den Erfahrungen Lewins auch für Geschwülste der Ratten zu. Er fand mitten in einem Rattentumor, der sich nach sub-

kutaner Impfung gebildet hatte, Reste von Fascien und Muskelzellen. F. Blumenthal sowie Neuberg fanden in den Tumorzellen ein heterolytisches Ferment, das die normalen Zellen schädigt und so das Eindringen der Tumorzellen erleichtert. Es handelt sich hier um ein echtes infiltratives Wachstum und nicht um ein Verdrängen. Nicht das verstärkte Wachstum ist das Wesentliche, sondern der veränderte Chemismus der Zellen. Man findet kleinere, noch nicht ulzerierte Mäusetumoren so innig mit der Haut verwachsen, daß ein glattes Auslösen unmöglich ist (18).

Ein Durchwachsen der Muskulatur ist bei Impftumoren ein regelmäßiges Vorkommnis, abgesehen von den haemorrhagischen Tumoren. Bei den Spontantumoren sieht man es sehr häufig.

(16) Beim Impfen in die inneren Organe tritt stets deutlich infiltratives Wachstum auf, was die Lewinschen Erfahrungen an Rattentumoren und auch der Flexner-Joblingsche Rattentumor gelehrt hat. Bei letzterem wurde durch eine, auf dem Zwerchfell sich befindliche Geschwulst die gesamte Muskulatur mit in die Tumormasse einbezogen. Dasselbe ist auch von Mäusegeschwülsten zu sagen, was durch die Untersuchungen von Borrel, Apolant, Michaelis, Bashford u. a. bestätigt wird.

Apolant gibt allerdings zu, daß dem infiltrativen Wachstum gewisse Grenzen gesetzt sind. Er hat wohl das Eindringen von Mäusetumoren in die Haut und Muskulatur bei (17) einer gewissen Größe des Tumors, sowohl bei Spontan- als auch bei Impftumoren beobachtet, aber gerade bei großen Tumoren des Thorax, der Pleura und der Bauchhöhle kam es, seinen Erfahrungen nach, nicht zur Durchwachsung der Rippen oder zum Durchbruch in die Pleurahöhle respektive das Peritoneum oder die Bauchorgane. Bei kleinen Rattentumoren hat C. Lewin allerdings die Beobachtung gemacht, daß ein Durchwachsen des Peritoneums und

ein Eindringen in die inneren Bauchorgane auftritt. Fr. Wilhelm Strauß (16) führte Impfungen an Mäusen mit unverdünntem Mäusekarzinombrei in die Achselgegend der Tiere aus. Die Tumoren zeigten rapides Wachstum und 95% Impfausbeute. Während er im Anfang Durchbrüche in Knochen respektive Rippen nicht konstatieren konnte, kamen bei seinen letzten 50 Mäusetumoren solche 8 mal vor (19).

Henke (20) konnte das Durchwachsen des Femurs und Eindringen des Tumors bis in die Markhöhle konstatieren. Lewin fand bei einer, mit einem Adenokarzinom geimpften Maus, einen Durchbruch durch Bauch- und Brustwand.

Er hat „wiederholt vollkommene Vernichtung von Knorpel- und Knochengewebe der Rippen" gesehen (21).

Anitschkow, St. Petersburg, (22) fand bei seinen Versuchen an Mäusekarzinomen niemals Metastasen, jedoch ein Durchwachsen des Tumors durch Brust- und Lendenwirbelsäule mit nachfolgender Lähmung der hinteren Extremität, sowie Inkontinentia urinae et faecalis. Er konnte auch beobachten, daß nach tiefer Impfung in die Muskulatur oder unter die Aponeurose alles umgebende Gewebe, wie Muskulatur, Knochen, Nervenhüllen und andere Gewebe von dem Tumor durchwuchert wurde. Dies konnten auch Gierke und Stumpf nachweisen. Demnach ist das „infiltrierende Wachstum kein absolutes Unterscheidungsmerkmal zwischen Menschen- und Mäusekrebs".

Die zweite Frage, ob die Mäuse- und Rattengeschwülste echte Metastasen aufzuweisen haben, will ich auch durch die Beispiele, die in der Literatur zu finden sind, beantworten. Es muß zugegeben werden, daß die Metastasen bei Mäuse- und Rattengeschwülsten viel seltener vorkommen als bei den menschlichen. Albrecht hat Thorel gegenüber als biologischen Unterschied besonders die Metastasenbildung hervorgehoben (23). Aber auch bei manchen menschlichen bösartigen Geschwülsten gibt es Fälle von relativer Gutartigkeit (24). So

weist Koschier (Wiener med. Wochenschrift 1910 Nr. 17, S. 618) auf eine Reihe derartiger Fälle hin. Zwei Kankroide weisen Aehnlichkeit mit dem Mäusekrebs auf. Sie zeigten keine Metastasen.

Einige Forscher haben für das häufige Ausbleiben von Metastasen Erklärungen zu geben versucht. Gierke und Küstner bringen es mit der im Verhältnis zum Menschen zu kurzen Lebensdauer der Mäuse in Verbindung. Lubarsch konnte sich dieser Ansicht nicht anschließen, da er gerade das Gegenteil beobachten konnte. Mäuse, die seit vielen Monaten Tumorträger waren, zeigten keine Metastasen, wogegen er bei Mäusen, die wenige Monate vorher geimpft waren, Metastasen nachweisen konnte.

Da angestellte Forschungen die Verbreitung der Zellen beim Mäuse- und Rattenkrebs nicht auf dem Lymphwege, wie sie bei den menschlichen Tumoren vor sich geht, sondern auf dem Blutwege ergeben haben, so sieht C. Lewin darin die Ursache der geringeren Metastasenbildung, da bekanntermaßen das Blut Stoffe enthält, die die Krebszellen zerstören.

Ehrlich sucht die Tatsache der mangelnden Metastasenbildung durch die Lehre von der athreptischen Immunität zu erklären. Er beobachtete, daß sich gerade bei großen, schnell wachsenden Tumoren keine Metastasen fänden, bei kleineren sie aber sehr häufig aufträten. Hier knüpft Ehrlich an und will klarlegen, daß durch das schnelle Wachstum die im Blute befindlichen Wuchsstoffe, die für die Entwicklung der Tumoren nötig sind, völlig verbraucht werden, sodaß für Metastasenbildung jede Möglichkeit genommen ist.

Adam Wrzosek hat in den Instituten der Universität Krakau Versuche an Mäusen angestellt (24). Er hatte Gelegenheit 25 Mäuse mit Spontantumoren zu beobachten und fand bei ihnen keine Metastasen, jedoch konnte er bei subkutan gesetzten Geschwülsten, wenn auch nicht häufig, solche

feststellen (in 1,4 resp. 5,9% der Fälle). Er konnte folgende Beobachtungen machen:

1) Es muß eine gewisse Disposition zur Bildung makroskopischer Metastasen bei den Tieren vorliegen,
2) es besteht die Notwendigkeit der Verwendung eines Tumors mit ausgesprochener Wachstumsenergie,
3) der Ort der Impfung spielt eine Rolle. Es müssen für die Entwicklung der Geschwulst ungünstige Bedingungen vorliegen.

Wrzosek fand, daß bei Impfungen in den Schwanz längere Latenzzeit, geringere Impfausbeute und geringere Größe des Tumors sich zeigte, dafür aber häufiger Metastasen auftraten, etwa in 43,8 bis 48% der Fälle.

Eine interessante Mitteilung liegt von Citron (25) vor, dem es gelang, willkürlich Metastasen hervorzubringen. Hier war die Art der Uebertragung das Ausschlaggebende. Er verwendete einen Tumor, der in 500 Fällen keine Metastasen hervorgerufen hatte. Sämtliche Fälle hatten positiven Impferfolg und in allen Fällen traten Metastasen auf, wenn er anstatt der subkutanen Impfung, „einen mit Krebsbrei getränkten, gerauhten Katgutfaden mittels eines besonderen Instruments durch die Magenwand durchgeführt und auf ihr geknotet hatte".

Pick konnte nach einer Untersuchung bestätigen, daß es sich dabei um echte Carzinommetastasen handelte, die sich durch nichts von den menschlichen unterschieden.

Aehnliche Erfahrungen wie Wrzosek machte C. Lewin. Er fand bei einer Maus mit einem bohnengroßen, sehr langsam wachsenden Tumor Metastasen in Lunge, Leber und Milz. Nach Verimpfung des Tumors zeigte sich bei zwei Tieren die gleiche Erscheinung. Als aber der Tumor plötzlich

sehr starke Proliferationskraft angenommen hatte, traten keine Metastasen mehr auf.

Auf die Metastasenbildung bei Spontantumoren habe ich bereits hingewiesen. Bei transplantablen Mäusegeschwülsten fand Haaland 5 mal makroskopische Metastasen. Einmal davon in der Lunge, einmal im Pankreas. L. Michaelis wies 1 mal eine Lungenmetastase und 1 mal eine Lymphdrüsenmetastase nach. Apolant fand bei der Verimpfung eines bestimmten Tumors in den Lungen in 3—30% der Fälle Metastasenbildung, aber nur bis zur 20. Generation. Friedrich Wilhelm Strauß konnte bei einem Mäusekarzinom 4 Wochen nach der Impfung in der Wurzel des Mesenteriums eine kirschkerngroße Metastase, sowie kleine Knötchen am Bauch- und Brustfell nachweisen. Jensen ist bei seinen zahlreichen gewöhnlichen Versuchen bisher auf keine Metastase gestoßen. Nur einmal, nach Verwendung von autolysiertem Gewebe, fand er außerordentlich starke Metastasenbildung in den inneren Organen, einhergehend mit Verkleinerung und Erweichung der Tumoren (27).

Henke (28) fand bei einer Karzinomendemie Metastasen vom Primärtumor ausgehend.

Borrel und Haaland weisen, wie Murray es schon vorher getan hat, auf mikroskopische Metastasen in den Lungen hin. Haaland konnte bei 4 unter 11 Mäusen des Frankfurter Instituts histologisch feststellbare Lungenmetastasen nachweisen. Sie zeigten, daß die feinsten Lungenarterienäste mit Krebsmassen völlig ausgefüllt waren. Borrel „betrachtet die Metastasen bei Mäusegeschwülsten als einen ganz gewöhnlichen Vorgang“ (29).

Küstner fand Metastasen beim Freiburger haemorrhagischen Mäusekarzinom. (Inaug. Dissertation Gießen 1910).

Bei den transplantablen Rattengeschwülsten sind Metastasen auch keine Seltenheit.

Hanau konnte von dem schon erwähnten Plattenepithelkarzinom der Vagina einer Ratte durch Verimpfung von

Stückchen einer Lymphdrüsenmetastase in die Tunica vaginalis zweier Ratten nach einigen Wochen eine ausgedehnte Karzinose des Bauchfells von gleichem histologischen Bau wie der Impftumor konstatieren. Lewin konnte an seinem Rattentumor makroskopische Metastasen fast in jeder Impfserie beobachten. Fast alle Organe, wie Leber, Magen, Darmwand, Milz, Uterus, Netz, Mesenterien waren befallen. Bei einem Lebertumor war blutiger Ascites vorhanden. In einem anderen Falle war die Leber bis auf eine dünne Schicht normalen Gewebes zu Tumormassen geworden. Das Peritoneum zeigte sich empfindlicher als das der Mäuse. Zu denselben Resultaten kamen auch Flexner und Jobling mit ihrem Rattentumor. J. Lewin und J. M. Sittenfield (30) machten Versuche mit dem Flexner-Joblingschen Tumor, den sie intravenös injizierten. Dadurch erzielten sie Lungenmetastasen, während intravenöse Injektion von Mäusekarzinomen Lebermetastasen machte (30). Ich weise nochmals auf die Feststellung von Wolley und Wherry sowie von Coys an wilden Ratten hin, die in verhältnismäßig großer Zahl Metastasen nachweisen konnten.

Um nochmals auf die Kachexie zurückzukommen, so haben Pappenheim und H. Hirschfeld, sowie Clunet und Mercier (32) starke Veränderungen des Blutes bei krebskranken Ratten und Mäusen festgestellt: Anämie und Leukocytose. Michaelis findet im Anfang bei Mäusen keine Störung des Allgemeinbefindens, später aber Kachexie oder Sopor (33). Lubarsch wies amyloide Degeneration der Leber und Milz nach.

Indem ich nochmals alles zusammenfasse, glaube ich, daß es doch durch die bisherigen Forschungen gelungen ist, zu beweisen, daß der so stark angezweifelte Mäuse- und Rattenkrebs alle Forderungen erfüllt, die an den echten Krebs gestellt werden, nur daß die Erscheinungen in milder Form auftreten, was durch die biologischen Verhältnisse bedingt ist.

Welche Resultate haben nun die Forschungen an Mäuse-

und Rattengeschwülsten zur Klärung der Krebsfrage gezeitigt und welche Nutzanwendungen können wir daraus ziehen?

Es ist so häufig beim menschlichen Krebs versucht worden, einen Krebserreger ausfindig zu machen, was bisher aber nicht gelungen ist. Auch beim Tierexperiment haben zahlreiche Forscher diesen Weg eingeschlagen. Auch hier ließ sich nicht ein spezifischer Erreger feststellen. Schon als Moreau 1888 in einem Käfig das häufige Auftreten von Mäusetumoren auffiel und er Wanzen für ihre Ueberträger hielt, glaubte er an die Infektiosität des Krebses. Nach ihm haben viele Forscher die Beobachtung gemacht, daß in einzelnen Käfigen das gehäufte Auftreten der gleichen Tumoren als besonders auffällig sich erwies. Hanau beschreibt das endemische Auftreten von Rattenkarzinomen.

Borrel (34) fand in einem einzigen Käfig 5—6 weiße Mäuse mit einem gleichartigen Tumor, der von den Hautdrüsen ausgehend, schnell Lymphdrüsen- und Lungenmetastasen hervorrief. Negré machte Untersuchungen im Borrelschen Institut und fand in bestimmten Käfigen 0,6 resp. 2,0% Spontantumoren (35).

Lignières in Buenos Aires brachte eine Krebsmaus in einen Käfig mit anderen Mäusen zusammen und fand in 6 Monaten 8 Krebsfälle. L. Michaelis machte ähnliche Beobachtungen. Ihm war es auffallend, daß gerade Tiere in der Laktationsperiode erkrankten und immer nur Weibchen.

Thorel brachte eine Krebsmaus mit 60 gesunden Mäusen zusammen. Seitdem konnte er monatlich neue Erkrankungen feststellen, aber alle betrafen denselben Stamm und nur weibliche Tiere. — v. Wasiliewski berichtet vom gehäuften Vorkommen des Mäusekrebses in einzelnen Zuchtkästen. Auch die amerikanischen Forscher glauben an infizierte Käfige. — Ascher und Schöne fanden häufig epitheliale Geschwülste bei grauen Mäusen in bestimmten Häusern. Man

suchte sehr eifrig nach dem Erreger dieser Geschwülste, den einige Forscher bald gefunden zu haben glaubten. Borrel fand bei einem Gesichtskankroid Akarus demodex in den Hautfollikeln. Dieselbe Beobachtung machte er bei etwa 7 Mäusekarzinomen, wo er die Milbe in den Talgdrüsen um die Mündung der Milchgänge nachwies.

Orth ließ von Tsunodas Untersuchungen in dieser Richtung anstellen. Die Tatsache, daß Demodex der Ueberträger des Krebses ist, hat sich hierbei nicht bestätigt, da die Milbe, bei der es sich nur um eine Art handelt, in der Mamma ebenso häufig auch ohne Karzinom zu finden ist und sich niemals, weder im Innern des Drüsenparenchyms, noch in den Milchkanälen, noch in den Karzinomen selbst aufhält. Borrel beschreibt außerdem 2 Rattentumoren, ein Sarkom der Milz und ein Adenokarzinom der Niere, bei denen Cysticerken die Ursache waren. Dann fand er in den Blutgefäßen der Mamma bei krebskranken Mäusen Helminthen, Cestoden und Nematoden mit ihren Embryonen (35).

Gaylord fand Spirochäten in Mäusetumoren, aber auch bei Mäusen ohne Tumoren, jedoch nie beim Menschen.

Roberts und Young (35) (on the protozoan origin of Tumors. The british medical Journal Vol. 2 N 868 1909) halten Protozoen für die Erreger und zwar ein Plasmodium, das der Haemamoeba malariae gleicht, das sie mit Hilfe des Ammoniaksilberverfahrens sowohl beim Menschen als auch beim Jensenschen Mäusetumor nachwiesen. Jaboulay will in der Sarcosporidie den Erreger des menschlichen und tierischen Krebses gefunden haben.

Löwenstein weist auf Epithelwucherungen und Papillombildung in der Harnblase der Ratte, hervorgerufen durch Trichosoma crassicanda hin.

Johannes Fibiger fielen bei 3 Ratten Geschwülste auf, die nicht übertragbar waren. Als Ursache dieser Geschwülste fanden sich Nematoden. Man entdeckte diese bei großem

Rattenmaterial nicht wieder, bis man die Ratten mit einer seltenen Schabenart, Periplaneta americana (orientalis) fütterte, und sich dieselbe Nematode im Rattenmagen fand. Dadurch wurde im Magen eine Epithelhyperplasie mit nachfolgender Papillombildung hervorgerufen. Bei 4 Ratten kam es danach zur Entwicklung eines malignen Epithelioms mit infiltrativem heterogenem Wachstum und Metastasenbildung. Die Metastasen enthielten keine Nematoden oder deren Eier. Die Ursache dieser Geschwülste ist wahrscheinlich auf Giftprodukte der Nematoden zurückzuführen.

Jensen machte Versuche mit Pseudotuberkulose an Ratten und es entstanden übertragbare Sarkome.

Leopold hat in 50 von 64 Fällen in nicht ulzerierten Tumoren (37) Blastomyceten gefunden und diese in Reinkulturen gezüchtet. Damit hat er 3 Ratten geimpft und Tumoren erzeugt, die zum Tode der Tiere führten. Aus den Tumoren konnte er wieder Blastomyceten züchten.

Binaghi und Cao wiesen nach, daß die Tiere an Blastomycose zugrunde gingen und es sich nicht um echte Geschwülste, sondern um Pseudotumoren handelte.

Schmidt fand protozoenähnliche Körperchen und züchtete Reinkulturen. Er will in 10 Fällen durch ihre Injektion maligne Geschwülste erzeugt haben. Wasielewski und Wülker fanden sie nicht bei Menschen- und Tiergeschwülsten.

Es ist bisher nicht gelungen, einen Parasiten als Erreger des Krebses aufzufinden. Nach dem Gesagten ist es als sicher anzunehmen, daß der Krebs bei Mäusen gelegentlich endemisch auftreten kann. In die Augen fallend ist es, daß dann immer nur Weibchen und meistens diese während der Laktationsperiode befallen werden. Das kann mit Hauterosionen, die in dieser Zeit besonders an der Mamma zu beobachten sind, in Verbindung zu bringen sein. Auf diese Weise gelangen dann ulcerierte Tumormassen in die kleinen Hautwunden der Mitbewohner eines solchen Käfigs. Der-

selbe Vorgang tritt bei dem Stickerschen Hundesarkom durch die Begattung ganz deutlich zutage, und wir haben es mit nichts anderem als mit einer Uebertragung von Krebszellen zu tun, wie es experimentell so häufig ausgeführt wird. Hierbei ist nach F. Blumenthal die Krebszelle als solche wie ein Parasit zu betrachten. „Sie ist in ihren biologischen Funktionen identisch mit einem Infektionserreger.“ (v. Leyden.) Sie behält auch, nachdem die Verbindung mit ihrem Mutterboden aufgehört hat, ihre bösartigen Eigenschaften bei. Auch die Gesetze der Immunität, die zur Bakteriologie in engen Beziehungen stehen (38), haben bis zu einem gewissen Grade Geltung gegenüber den Krebszellen. Die Transplantationsversuche an Mäusen und Ratten haben gezeigt, daß das Angehen des Tumors abhängig ist von der Biologie der übertragenen Tumorzellen und nicht von dem Zustand des Tieres, auf dem der Krebs sich entwickelt. Nach Bashford (Ueber den Krebs der Menschen und der Tiere, Berl. Klin. Wochenschrift Nr. 36 1909) ist jede Tumormaus ein assimilatorischer und sekretorischer Apparat für ihren Tumor (38). Bashford steht der parasitären Theorie vollständig ablehnend gegenüber. Er leugnet jede Ansteckung und damit auch das endemische Auftreten des Krebses bei Mäusen. Das Fehlen jedes spezifischen Symptoms läßt für ihn den Krebs aus der Reihe der Infektionskrankheiten ausscheiden. Ebenso sprechen die so vielen negativen Resultate bei den Tierversuchen, die an Pferden, Hunden, Katzen, Ratten und Mäusen im Laufe der Jahre gemacht wurden, sowie bei den einzelnen Versuchen der häufig so niedrige Prozentsatz der Impfausbeute gegen die Infektiosität des Krebses. Auch Ribbert lehnt sie ab. Apolant äußert ähnliche Ansichten. Für ihn spricht die Tatsache, daß Transplantationen (39), die nur mit intaktem Tumormaterial ausgeführt wurden, von Erfolg begleitet waren, gegen den Infektionscharakter des Krebses. Allerdings berichtet Haaland von einem Tumor, der nach Injek-

tion eines Filtrats nach Verlauf von 5 Wochen entstand und ebenso Pepton Rous von der Entstehung eines Hühnersarkoms nach Verwendung von zellfreiem Filtrat. Diese beiden Fälle stehen ganz vereinzelt da, und die Versuche Königsfelds mit zellfreiem Filtrat haben gerade das Gegenteil ergeben.

Apolant zitiert Ehrlich mit seinen Erfahrungen an einem transplantablen Chondrom. Hier widerspricht es dem pathologischen Empfinden, für die Neubildung eines Knorpels einen Parasiten verantwortlich machen zu wollen. Was aber nicht für die gutartigen Geschwülste in Betracht käme, wäre auch nicht für die bösartigen gültig.

Einige Forscher bemühten sich, die Entstehung des Krebses auf Vererbung (41) zurückzuführen. Cuénot und Mercier sowie Tyzzer sind auf Grund von Experimenten an Mäusen zu der Ansicht gelangt, daß die Vererbung beim Angehen der Transplantationen eine große Rolle spiele. Desgleichen sprechen sich auch Loeb als auch L. Michaelis für eine hereditäre gemeinschaftliche Veranlagung aus. Auch Thorel kommt infolge einer Beobachtung an Mäusen, auf die ich schon hingewiesen habe, zu der gleichen Ansicht.

Jensen bringt das häufige Auftreten von Krebsendemien (42) ebenfalls in Zusammenhang mit der Vererblichkeit des Mäusekrebses, denn er fand bei einem Stamm gehäuftes Auftreten von Spontantumoren, während bei anderen Stämmen, die sich in denselben Räumen befanden, keine nachzuweisen waren. Er weist außerdem an einzelnen Stämmen das Auftreten von Geschwülsten nach.

Für Lewin scheint die Vererbung fraglich.

Nach Borrel lieferten die Krebseltern keine Krebskinder.

Bashford lehnt auch die hereditäre Frage vollständig ab. Er weist erworbene und nicht kongenitale Eigenschaften nach (39). Er erklärt die Entstehung des Krebses „als Folge chronischer Reize in der Art, daß bei intermittie-

renden Regenerationsprozessen Zellvariationen auftreten, die unterstützt von konstitutionellen Anomalien, einzelnen Zellen den Charakter der Malignität verleihen".

Viele Forscher bringen die Entstehung bösartiger Geschwülste mit gewissen Reizen zusammen. Dahingehende Untersuchungen führten nicht zur Bildung echter Geschwülste, lieferten aber malignen Geschwülsten ähnliche Bilder. Ich weise auf die Versuche Fischers hin, der Scharlachöl und Sudan III ins Kaninchenohr injizierte, sowie auf Stahrs Injektionen von Sudanöl in die Bauchhaut weißer Mäuse. Werner wies Wachstumanregung durch Injektionen von Scharlachrot bei Mäusetumoren nach. Isaak Lewin konnte bei Ratten dadurch Bindegewebswucherungen veranlassen. Zu nennen sind noch Jores, Stöber, Meyer, Benthin und Fricke, die sich mit den gleichen Versuchen beschäftigten.

Als besonders geeignete Reizmittel erwiesen sich Sudan III und Scharlach R, schlechte Resultate lieferten die Nekrosen verursachende Oelsäure, Glyzerin und Paratoluidin.

Wrzosek machte Versuche mit Alkohol, die ohne Einfluß blieben. Ich weise auch auf Fütterers Experimente beim Kaninchen mit Pyrogallussäure hin. Es ergab sich dabei ein echtes Geschwür mit adenomatösen Wucherungen.

Leo Loeb erzielte durch mechanische Reizung der Uterusschleimhaut des Meerschweinchens typische Deziduome.

Podwyssotzky (43) brachte sterilisierte Infusorienerde in die Leibeshöhle von Meerschweinchen und fand nach 4 Wochen erbsengroße Riesenzellensarkome. — Obgleich diese Versuche sich nicht alle auf Mäuse und Ratten beziehen, so führe ich sie doch zur Ergänzung mit an. — P. Marie, Clunet und Raulot Lapoint weisen auf einen Fall hin, in dem auf Grund einer experimentellen Röntgendermatitis bei einer jungen männlichen Ratte ein Sarkom, aller-

dings mit Abweichung vom gewöhnlichen Typus, erzeugt wurde.

Es ist auch hier wieder interessant zu beobachten, daß auch hierbei der Rattenkörper mit der Bildung eines Sarkoms reagiert, während beim Menschen aus der gleichen Ursache Karzinome (44) entstehen. Nach Entfernung des Tumors trat ein Rezidiv auf.

Fränkel betrachtet als disponierendes Moment den konstitutionellen Einfluß der äußeren Lebensverhältnisse. Er weist auf die Abhängigkeit beim Angehen der Tiertransplantationen von örtlichen und sonstigen Verhältnissen hin. Das gleiche trifft beim Menschen zu. Krebsfreie Menschenrassen verfallen der Krankheit beim Wechsel des Wohnorts in noch stärkerem Maße als die ständigen Bewohner dieser Orte. Amerikanische Neger und Chinesen im Gegensatz zu afrikanischen Negern und asiatischen Chinesen (45).

Nach Nègre (46) sind Nahrungsveränderungen während der Transplantationen von schädlichem Einfluß.

Für die embryonale Theorie Cohnheims (47) sprechend sieht Spronck seine Versuche an. Er fand bei 56 von 100 Mäusen einer Familie Bronchiokarzinome, die er auf embryonale Anlage zurückführt.

Wichtig ist nach Borrel die Homologie der Krebszellen mit den Geschlechtszellen. Die starke Vermehrungskraft der Krebszellen erinnere an die der Ei- und Samenzellen. Die Ursache dafür ist bisher nicht ergründet. Borrel nimmt dafür Parasiten an.

Auch hierin weichen die Ansichten Bashfords (39) vollständig ab; er sieht einen großen Unterschied zwischen dem Wachstum des Krebses und dem embryonalen Wachstum. Beim Krebs handelt es sich nicht um Entdifferenzierung, sondern um Spezialisierung. Borst erklärt die Entstehung der bösartigen Geschwülste durch eine den Zellen angeborene Disposition (47).

Schwalbe sieht die Ursache in angeborenen pathologischen Verschiedenheiten, Beneke in Zellabschnürungen.

Auch als auslösendes Moment werden Störungen in der Entwicklung und Entzündungen angenommen.

Wie verhält sich der Mäuse- und Rattenkrebs in morphologischer Hinsicht?

Schon Virchow konnte bei den Krebszellen keinen Unterschied von der normalen Körperzelle entdecken. Albrecht sieht auch in morphologischer Hinsicht keine Verschiedenheit. Die Geschwulstzellen sind nach seiner Ansicht nichts anderes als bösartig wachsende Körperzellen. Nach ihm haben sie nur die Fähigkeit einer Embryonalzelle mit ihrer lebhaften Tendenz zur Teilung und Assimilation dauernd beibehalten (48). Alle Forschungen haben ergeben, daß morphologisch kein sicheres Kennzeichen der Bösartigkeit zu finden ist. Orth hält Krebszellen für entartete Körperzellen, die mit den anderen Zellen im Kampf liegen. Man fand in den Tumoren Einschlüsse, die anfangs für Parasiten gehalten wurden. Es stellte sich aber bald heraus, daß diese nur bei Eintritt der regressiven Metamorphose auftraten. Auch nach Ribbert unterschieden sich die Zellen des werdenden Karzinoms nicht von den gewöhnlichen Epithelzellen. Sie wachsen aus den normalen Zellen heraus. Das Charakteristikum der bösartigen Geschwulst ist die Ausschaltung der Zellen aus dem physiologischen Verbande und ihre Entdifferenzierung mit Anpassung an die neuen Verhältnisse.

Bashford konnte an 5 verschiedenen Mäusekarzinomen feststellen, daß die Geschwülste trotz längster Fortpflanzungsdauer ihren allgemeinen histologischen Charakter beibehielten bis in die feinsten Eigenschaften der Zelle hinein. Auch konnte er die immer konstant bleibende Anzahl der Chromosomen, das Charakteristikum der normalen Gewebe, feststellen. Auch bei den transplantablen Geschwülsten tritt

eine Ordnung der Wucherungserscheinungen ein, bis durch Auftreten besonderer Erscheinungen eine Aenderung der Chromosomenzahl eintritt, was mit dem Namen „heterotypische Mitose“ bezeichnet wird (49).

Dem feineren Bau nach werden von den einzelnen Forschern folgende Einteilungen gemacht:

Michaelis (48) unterscheidet 3 verschiedene Typen:

1) der einfache Cancer Orths (Alveolen von der Jensenschen Mäusegeschwulst);
2) Adenokarzinom mit Cystenbildung, oft mit Papillenbildung (von der Brustdrüse ausgehend);
3) im Innern der großen Alveolen noch besondere Struktur (kanzerartige Anordnung).

Brashford und Cramer stellen 2 Typen auf:

1) alveoläre und adenokarzinomatöse Tumoren;
2) cystische und hämorrohagische, die auch übertragbar sind.

Apolant teilt die Mäusegeschwülste im wesentlichen in 2 Gruppen:

1) Adenome;
2) Karzinome,
   a) carcinoma simpl. alveolare,
   b) Cystocarcinoma hämorrhagica,
   c) Carcinoma papillare,
   d) Spalten bildende Karzinome.

Jedoch lassen sich nach ihm alle Mäusegeschwülste auf das Adenom zurückführen. Die bösartigen unterscheiden sich nur dadurch, daß die Acini aus mehreren unregelmäßig angeordneten Zellagen bestehen, die schließlich das Lumen ausfüllen. So entstehen neben acinösen Partien solide Zellstränge, die Alveolen bilden. Er beobachtete stets, „daß die

langsam wachsenden Karzinome mehr papillären, die schnell wachsenden mehr alveolären Typus haben". Dies traf so sicher ein, daß er es als Wachstumsgesetz bei Mäusekarzinomen aufstellen konnte (50).

Die meisten Mäusekrebse gehen von der Brustdrüse aus und kommen vom einfachen Adenom bis zum Medullarkrebs vor. Apolant empfiehlt gerade in morphologischer Hinsicht das Studium des Mäusekrebses als sehr aussichtsreich, weil hier im Gegensatz zu den menschlichen Geschwülsten die Gelegenheit gegeben ist, jedes Stadium zu verfolgen.

Viele andere Forscher, so auch die Londoner, kamen im wesentlichen zu ähnlichen Resultaten, sodaß in dieser Hinsicht die Echtheit der Mäusekrebse von allen bestätigt wird.

Außer den häufig vorkommenden Mammageschwülsten und Lymphomen wurden Hypernephrome (52), Geschwülste der Schilddrüse, Riesenzellensarkome der Orbita, Leberzellensarkome, sowie papilläre Kystadenome des Ovariums bei Mäusen gefunden.

Am häufigsten kommt das Cystocarcinoma hämorrhagica vor, desto seltener gelingen jedoch seine Uebertragungen.

Ehrlich, Hertwig und Poll, sowie im Bashfordschen Institut sind Uebertragungen gelungen. Vor 12 Jahren wurde diese Geschwulst bei weiblichen älteren Mäusen beobachtet. Küster in Freiburg hatte seit 20 Jahren einen Stamm weißer Mäuse gezüchtet, bei dem dann gehäuft diese Geschwulst auftrat. Der Tumor bekam so die Bezeichnung Freiburger hämorrhagisches Mäusekarzinom.

Apolant hält ihn „für ein Alveolärkarzinom, das auf dem Boden cystisch oder hämorrhagisch degenerierter Adenome entstanden ist".

Raeschke berichtet über Hornkrebs bei Mäusen (Inaug. Diss. Berlin 1911), den auch Hanau, Haaland und Bashford

bei Ratten und Mäusen gefunden haben, der aber selten in die Erscheinung tritt. Raeschke wies histologisch das Keratohyalin in den Zellkernen nach.

Stahr (53) unterscheidet bei den transplantablen Mäusekarzinomen 3 Wachstumsformen:

Tumorketten, Kugeltumoren und Tumorbrücken, die aus der Art der Impfung in das umgebende Gewebe resultieren.

Da Fano (54) studiert die Rolle der Bindegewebselemente beim Carcinom und gibt eine zelluläre Analyse. Er zieht die gewöhnliche Krebsimmunität, Spontanheilung, Impfung von fremdartigen Carcinomen auf Mäuse und Blut mit in Betracht.

Es kamen vor:

1) polymorphkernige Leukocyten,
2) Lymphocyten (sie verbreiten Immunität über den ganzen Mäusekörper),
3) Plasmazellen,
4) Makrophagen,
5) Mastzellen,
6) Fibroblasten.

Bashford und andere Forscher erklären die Veränderung der chemotaktischen Wirkung der Krebszelle auf Bindegewebe und Gefäße durch eine aktiv erworbene Veränderung der Gefäße des Wirtstieres selbst. Die neugebildeten Gefäße sind auch beim Mäusekrebs kleinsten Kalibers und von korkzieherähnlichem Aussehen.

Apolant (51) hat bei 600 Einzeltumoren außerordentlich große Verschiedenheit in der Struktur feststellen können. Er hat alle Typen ohne scharfe Grenze ineinander übergehend bei demselben Tumor angetroffen. Bei ihm ist die sogenannte Geschwulstresistenz der wesentlichste Faktor für die Wucherungsform neben vitalen Verhältnissen der Tumorzellen.

Noch eine wichtige Tatsache ist bei den experimentellen

Geschwülsten in Betracht zu ziehen: Die Entstehung von Sarkomen aus Karzinomen und umgekehrt.

Es sind Fälle von Carcinoma sarcomatodes beschrieben worden, aus denen sich, nach Untergang der einen Komponente die andere Geschwulstform frei entwickelte. Aber auch aus einem unvermischten Tumor entstanden plötzlich histologisch anders beschaffene Geschwülste.

Diese Beobachtung hat wohl jeder Forscher bei seinen Tierexperimenten machen können. Es liegen Veröffentlichungen von Ehrlich und Apolant, Liepmann, L. Loeb, Bashford, Haaland, Lubarsch, Stahr, v. Gierke, Murray, Clunet und P. Marie, Albrecht und Hecht vor, sodaß die Umwandlung eines Carcinoms in ein Sarkom bei Mäusen, und diejenige eines Rattensarkoms in ein Karzinom als völlig sichere Tatsache gilt.

Es ist bei Mäusen ein ganz gesetzmäßiges Verhalten, daß nach einer gewissen Zeit im Laufe der Transplantationen plötzlich histologische Veränderungen des Tumors auftreten. So berichtet Lewin von einem typischen Adenokarzinom mit Uebergang in den Jensenschen Typus, das er 5 Jahre lang ohne histologische Veränderungen weitergeimpft hatte, das plötzlich in der 12. Impfgeneration den Bau eines Spindelzellensarkoms zeigte (55). Ebenso transplantierte er ein zweites Mäusekarzinom, das sehr langsam wuchs und sehr geringe Virulenz zeigte und das auf einmal unter großer Virulenzsteigerung und einer vermehrten Impfausbeute auf 100% als Spindelzellensarkom weiterwuchs. Man kann annehmen, daß schließlich in jedem Falle, wenn nicht durch irgendwelche Einflüsse die Transplantation eines Stammes unterbrochen werden würde, eine solche Veränderung eintrete.

Was ist für diese Vorgänge verantwortlich zu machen? Nach Ehrlich ist es nicht nur der Tumor allein, der solche Einwirkung auf die Umgebung ausübt, sondern eine besondere Disposition der Tiere selbst.

Außerdem spricht nach Ehrlich-Apolant die Virulenzsteigerung bei der Sarkomentwicklung stark mit. Das Sarkom ist bedeutend virulenter.

Andere Ansichten gehen dahin, daß chemische Stoffe des Karzinoms das Bindegewebe zur Wucherung anregen, das dann das Karzinom unterdrückt und schließlich vollständig vernichtet = experimentell erzeugte neue Geschwulst.

Herxheimer und Reinke erachten als Ursache für die tumor, der von der 4. Generation ab zum reinen Sarkom anlage, die durch die Karzinomübertragung zur Entwicklung gekommen ist.

In einem von Clunet und P. Marie beschriebenen Mischtumor, der von der 4. Generation ab zum reinen Sarkom wurde, zeigten die vorkommenden Metastasen teils die Struktur des Mischtumors, teils waren sie von rein karzinomatösem oder rein sarkomatösem Bau.

Bashford, Murray und Haaland fanden bei einer Maus verhornte, alveoläre und adenomatöse Elemente nebeneinander. Sie haben diesen Tumor als Ausdruck verschiedener Wachstumsformen erklärt. Lewin hat ihre Ansicht verworfen und auch die Entstehung dieses Tumors auf chemische Reize zurückgeführt, die ein primär entstandener Hautkrebs auf das darunterliegende Mammagewebe ausgeübt und es zur Karzinomentwicklung angereizt habe.

Auch Leo Loeb (55) kommt zu ähnlichen Resultaten und schlägt die Bezeichnung „Kontakt-Kombinationsgeschwülste“ vor. Ebenso ist die Rückbildung eines Karzinoms in ein Adenom möglich. Apolant will dies experimentell durch Erwärmen des Transplantates erreicht haben.

Kolduffe (56) fand dies durch seine Untersuchungen nicht bestätigt.

Veratti (57) fand mittelst modif. Golgischen Verfahrens in Mäusekarzinomen fein gewundene Fäden, die Mitochondrien bei niederen Tieren ähneln. Diese Befunde wurden von

anderen Forschern bestätigt. — Bei der Ratte handelt es sich, wie schon mehrfach erwähnt, fast ausschließlich um Sarkome.

v. Eiselsberg beschreibt ein Fibrosarkom, desgl. Klava. Firket berichtet über ein Spindelzellensarkom. Loeb arbeitete mit zwei cystischen kleinzelligen Rundzellensarkomen der Schilddrüse. Einen gleichen Tumor gibt Herzog an. Gaylord berichtet von 2 Fibrosarkomen (58) der Bauchwand und von einem cystischen Sarkom der Schilddrüse, Jensen über Spindelzellsarkome bei Ratten.

Hieran reihen sich die Mischgeschwülste bei Ratten

1) ein Adenokarzinom — Sarkom der Thyreoidea von Loeb,
2) der Flexner-Joblingsche Tumor, der aus spindlig-polyedrischen Zellen mit vereinzelten Riesenzellen, sowie aus tubulären und alveolären Beimischungen besteht.

Bei den selten vorkommenden epithelialen Ratten-Geschwülsten handelt es sich vorzugsweise um Adenokarzinome (L. Michaelis und Lewin), sowie um Plattenepithelkarzinome. Hierher gehört der von Hanau beschriebene Tumor.

Lewin beschreibt den von ihm und Michaelis erforschten Tumor als Adenokarzinom der Mamma mit Uebergang in den Typus des Jensenschen Mäusekrebses. Stellenweise zeigte der Tumor das Bild des Carcinoma medullare.

Eine große Rolle spielen die biologischen Verhältnisse bei dem Ratten- und Mäusekrebs. Hier eröffnet sich ein großes Gebiet für die Erforschung des Krebses, das besonders deswegen wertvoll ist, da die Nutzanwendung für den menschlichen Krebs daraus gezogen werden kann. In der Immunitätsfrage ist bisher auf diesem Gebiete schon sehr viel erforscht, und wichtige Gesetze sind aufgestellt worden; es bleibt aber noch viel weitere Arbeit übrig.

Der eingeschlagene Weg muß bis zur völligen Klärung der Verhältnisse weiter verfolgt werden.

Wie ich schon im Anfang erwähnt habe, spielt bei der Uebertragung der Mäusetumoren die Rasse eine große Rolle. Michaelis macht die Erfahrung, daß das Jensensche Mäusekarzinom auf Berliner Mäuse nicht zu übertragen war, während die Uebertragungen auf Kopenhagener, in Berlin befindliche Mäuse sehr leicht gelang. Da sich diese Beobachtung auch an anderen Orten, sowie auch mit anderen Rassen bestätigte, bekam diese Beobachtung allgemeine Gültigkeit. Gelingt aber schließlich doch einmal eine Uebertragung, ähnlich wie bei den Trypanosomen, so liegt nach Ehrlichs Erklärung eine biologische Veränderung der Zelle vor. Die Uebertragungen gelingen jetzt in der gewohnten Weise, indem die Zelle auf die fremde Rasse adaptiert ist. Er geht von der Voraussetzung (59) aus, daß es Krebszellen gibt, die mehrere Nutriceptoren haben. Auch beim Menschen spielen Rasseneigentümlichkeiten eine Rolle. So werden häufig seltene Geschwulstformen bei der verhältnismäßig reinen semitischen Rasse angetroffen und weniger bei der eingesessenen Bevölkerung (60).

Es zeigte sich aber auch, daß ein Frankfurter Mäusesarkom mit 100% Ausbeute, von dem ich schon an anderer Stelle sprach, in Norwegen nicht einmal auf Frankfurter Mäuse, die mehrere Monate in Norwegen gelebt hatten, zu übertragen war. Apolant bringt das mit veränderter Ernährung in Zusammenhang, die zu einer Veränderung der Zelle führe. Küster in Freiburg (61) machte Studien an dem hämorrh. Mäusekarzinom, um festzustellen, in welcher Weise Lebensverhältnisse das Wachstum des Spontantumors beeinflußten. Er hielt die Mäuse (ältere weibliche Tiere) bald unter den schlechtesten, bald unter den günstigsten Lebensbedingungen. Im letzteren Falle gab er reichlichstes ausgewähltes Futter. Es zeigte sich nach einer Beobachtungszeit

von etwa 2 Jahren absolut keine Veränderung im Tumorwachstum.

Goldzieher (62) berichtet über Versuche mit Kalziumsalzen und Kalisalzen. Subkutane Injektion oder Fütterung mit Kalziumsalzen wirken hemmend auf das Tumorwachstum, während Kalisalze es beschleunigen. Es sind Versuche angestellt worden, die sich mit dem Einfluß des Alters auf die Krebsentwicklung beschäftigen (63).

Während der Menschenkrebs eine Alterskrankheit ist, und auch Spontantumoren bei Mäusen und Ratten besonders bei älteren Tieren sich finden, gelingen nach Lewin die Uebertragungen am besten bei jüngeren Tieren, während Loeb gerade die älteren Tiere dafür für geeigneter hält. Raeschke übertrug Rattensarkome und Mäusekarzinome auf neugeborene Tiere, die Uebertragung gelang bei Rattentumoren häufig, bei den Mäusetumoren aber nur bei einem Tumor des Berliner Krebsinstituts. Rous und Murphy machten ihre Uebertragungen sogar an im Ei befindlichen Hühnerembryonen.

Den Einfluß der Jahreszeiten auf das Wachstum der Tumoren untersuchte Schottelius (61), auf dessen Beobachtung Küster hinwies. Küster hielt Frühling und Sommer für die Uebertragungen am geeignetsten. Clunet (Recherches experimentelles sur les tumeurs malignes, Paris 1910) beschäftigt sich mit dem Einfluß der Schwangerschaft und Laktationsperiode auf das Wachstum der bösartigen Geschwülste. Er stellte fest, daß Spontangeschwülste der Mäuse während der Laktationsperiode sehr schnell wachsen, was auch beim Menschen festgestellt wurde. Transplantierte Tumoren entwickelten sich während der Schwangerschaft langsam, hörten 2 Tage vor der Niederkunft auf zu wachsen und wurden während der Laktation völlig resorbiert, häufig sogar zur vollständigen Heilung führend.

Nach Cuenot und Mercier übte die Laktation aber nur

Einfluß auf die Tumoren aus, die in der Mamma selbst saßen, andere blieben unbeeinflußt.

Eine Gruppe von Forschern interessierte sich für die Erforschung der chemischen Zusammensetzung der Krebszelle. Die Versuche wurden sowohl an den menschlichen als auch den tierischen Geschwülsten vorgenommen. Eugen Petry (64) zeigte, daß in bösartigen Geschwülsten die Selbstverdauung gesteigert würde. Neuberg, Blumenthal und Wolff beschäftigten sich mit der Autolyse der Krebsgewebe. Sie fanden eine außerordentliche Steigerung derselben und zeigten, daß die Krebsgewebe imstande sind, Eiweiß anderer Organe abzubauen (Heterolyse). Wacker machte Versuche zur Erforschung des Chemismus des Krebses und kam zu dem Resultat, daß bei dem Karzinom durch Zerfall des Körpereiweißes es zu einer negativen Stickstoffbilanz kommt (65).

Beebe (64) stellte bei bösartigen Tumoren die anorganische Zusammensetzung fest. Er fand besonders in der Natrium- und der Calciumzusammensetzung auffallende Verhältnisse. Schnellwachsende, nicht degenerierte Sarkome zeigten ein größeres Verhältnis von Na: Ca als alte, degenerierte Geschwülste.

Ebenso war das Verhältnis von Kalium zu Calcium.

In degenerierten, zu Verfall neigenden Geschwülsten ist der Kalkgehalt besonders groß.

Die Versuche von Clowes und Friebie besonders an Rattengeschwülsten decken sich mit diesen Beobachtungen. In jungen Geschwülsten fand sich hier überhaupt kein Calcium. Clowes kam bei 300 Mäusetumoren zu folgendem Verhältnis K: Ca = 2—3 : 1. Durch Zuführung von Kalium vergrößerte sich bei den Uebertragungen die Ausbeute.

Die organischen Bestandteile der menschlichen Krebszelle sind verschiedentlich untersucht worden. Petry fand erhöhten Gehalt an Nucleoalbumin. Unter anderen stellten Wolff und Blumenthal beträchtlich höheren

Gehalt an Albuminen gegen den an Globulinen fest und zwar im Verhältnis 3:1, während das normale 1:1 beträgt. Es ergab sich auch ein sehr hoher Gehalt des Krebseiweißes an Diaminosäure 33—40%. Dieselben Resultate gewann auch Bergell bei seinen Untersuchungen des Mäusekrebses.

Blumenthal und Wolff konstatierten, daß das Krebseiweiß sich der Pepsinsalzsäure gegenüber ziemlich resistent verhält, während es von Trypsin leicht verdaut wird. Dasselbe konnten die Untersuchungen Neubergs bestätigen. Diese Versuche boten Veranlassung zu therapeutischer Nutzanwendung, auf die ich später nochmals zurückkomme.

Fr. Kraus betonte erst kürzlich, daß auf diesem Gebiete noch mancherlei erforscht werden müßte, und regte zur weiteren Arbeit an. Die Tiergeschwülste bieten auch hier das geeignete Objekt zur weiteren Forschung.

Mit der Wirkung von Chemikalien auf die Mäusekrebszelle (64) beschäftigte sich Jensen, Michaelis, Loeb u. a. Jensen wies nach, daß eine $^1/_4$% Karbollösung nach fünfminutenlanger Einwirkung die Zellen vernichtete; Michaelis erreichte dasselbe mit Chloroform. Loeb schwächte die Wachstumskraft durch Behandlung mit Glyzerin und Kaliumcyanidlösung ab.

Jensen erprobte den Einfluß der Wärme- und Kälteeinwirkung auf die Lebensdauer der Krebszelle.

Die Uebertragungsfähigkeit bestand noch nach 18 Tagen bei 1—3°, nach 12 Tagen bei Zimmertemperatur, nach 24 Stunden bei Körpertemperatur. Bei 47° kommt es zur Abtötung der Zelle. Sein Temperaturmaximum beträgt 43 bis 44° bei 40 Minuten Erwärmung. Ehrlichs Chondrom war noch nach einstündiger Erhitzung bei 50° transplantabel.

Das Temperaturminimum ist bei Jensen —18° nach 5 Minuten Einwirkung, Hertwig und Poll hielten Tumoren ohne Einbuße ihrer Transplantationsfähigkeit 15—20 Tage bei 1—2° unter Null. Bei Ehrlich liegt das Minimum bei

—25 bis 30° nach 48 Stunden Einwirkung. Ein Tumor war noch nach zweijähriger Konservierung bei —8 bis 10° transplantabel.

Im Laufe der Beobachtungen traten eigenartige, häufig wiederkehrende Verhältnisse auf, die die Forscher aufmerksam machten. Durch langandauernde Prüfungen war man in der Lage, gewisse Gesetze dafür aufzustellen. Es zeigte sich, daß Impfungen gewissen Schutz gegen Nachimpfungen gewährten. Auch konnte man gewisse Tumoren durch Impfungen zur Verkleinerung resp. zum Verschwinden bringen.

Jensen nahm auf Grund seiner Untersuchungen eine natürliche Immunität in 50% der Fälle bei Mäusen an, desgleichen Apolant. Die Zahlen der anderen Forscher sind schwankend.

Die ersten Versuche über passive Immunisierung sind im Jahre 1901 von Jensen bekannt gegeben worden, der seine Versuche an Kaninchen und Maus machte. Unabhängig davon machte v. Leyden und Blumenthal mit Hundekarzinom und Kaninchen, sowie mit Hunde- und Ziegenserum dieselben Versuche. Ebenso sind die Versuche v. Dungerns am Hasensarkom bekannt geworden. Die Tumoren kamen zum Verschwinden. Doch stehen die Resultate vereinzelt da, da sie durch zahlreiche Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden konnten.

Auch die aktive Immunisierung stammt von v. Leyden und Blumenthal. Hier wurde auch der Hund zum Versuchsobjekt genommen, der mit der Mazeration eines Tumorbreis behandelt wurde, die seinen Tumor zum Verschwinden brachte. Gaylord, Clowes und Bashford berichten von erfolgreicher aktiver Immunisierung. Die Resultate sind aber auch hier vereinzelt geblieben.

Lewin (66) nimmt eine aktive Immunisierung mit Bildung von Antikörpern an (Versuche von Clowes, Braeslack und Gaylord). Besonders stützt er sich auf die Versuche

von Braunstein, der mit exstirpierter Milz immunisierte. Auf diese Art gingen von 7 Rattensarkomen 6 vollständig wieder zurück.

Nach den Prüfungen von Lewin und Meidner liegt der Erfolg in der Technik, den Tumorbrei intraperitoneal zu injizieren, wobei es zu Antikörperbildung in der Milz des Tieres kommt. Embryonales Gewebe, auch Blut ist zur Immunisierung geeignet, jedoch nicht Blutserum. Am meisten schützt nach den bisherigen Erfahrungen avirulentes Krebsmaterial.

Ehrlich machte Versuch mit avirulentem hämorrhagischem Mäusekarzinom und bewirkte dadurch nach einmaliger Impfung mit negativem Resultat in 50—80% der Fälle aktive Immunisierung. Borrel, Bashford, sowie auch Gierke konnten einen vollkommenen Schutz gegen Nachimpfung mit hämorrhagischem Mäusekarzinom, sowie gegen den Jensenschen Tumor (67) bestätigen. Dagegen sprechen Hertwig und Poll, die keine erworbene Immunität gelten lassen wollen.

Apolant (68) kommt zu folgender Einteilung:

1) natürliche Immunität
   a) der fremden Spezies,
   b) der fremden Rasse,
   c) individuelle Immunität innerhalb der gleichen Rasse. (Ein Stamm 100%, ein zweiter 50%, ein dritter nur 20% Ausbeute);
2) erworbene Immunität.

Es handelt sich dabei um Transplantation artgleicher Zellen, im Gegensatz zur Infektion (artfremde Zellen).

Nach ihm bedeutet Immunität nicht Schutz des Organismus gegen eine Spontangeschwulst, sondern nur Resistenz gegen Impftumoren.

Die Krebsimpfungen unterliegen dem Gesetz der Transplantation, die nur innerhalb derselben Spezies gelingen.

Nun sind in der Literatur Fälle beschrieben worden, die sogar von Uebertragungen von Mensch auf Tier sprechen. Dagonet (67) mit Mauclaire haben ein menschliches Rektumkarzinom einer Ratte intraperitoneal injiziert. Werner implantierte ein menschliches Oberkieferkarzinom einem Hunde intrafascial.

Gargano (69) berichtet auch von menschlichen Geschwülsten, die er mit Erfolg auf Mäuse übertrug. Sticker hält solche Uebertragungen nur bei den Tieren für erfolgreich, bei denen noch Kreuzungen möglich sind (Fuchs, Hund). Lewin gelang die Uebertragung eines Rattentumors auf die Maus. Zum größten Teil wurden Geschwülste, die sich bei dem Tier der anderen Spezies im Anfang gut entwickelt hatten, wieder resorbiert. Ehrlich verpflanzte die von einer Maus auf eine Ratte überimpften Geschwulstzellen wieder auf die Maus zurück und konnte so längere Zeit hindurch durch die sogenannte Zickzackimpfung eine Geschwulst erhalten, die nicht resorbiert wurde. Er erklärt diese Vorgänge durch die athreptische Immunität, d. h. der Tumor braucht gewisse spezifische Wuchsstoffe, um sich weiter entwickeln zu können. Bei der Transplantation bekommt er einen Teil dieser Stoffe mit.

Sobald dieser Stoff aufgezehrt oder in zu geringer Menge vorhanden ist, und bei dem Wirtstier ein solcher Wuchsstoff sich nicht vorfindet, ist dem Tumor die Möglichkeit zu seiner Weiterentwicklung genommen und er verkümmert. Viele auffallende Erscheinungen bei der Transplantation der Geschwülste finden durch die Ehrlichsche Lehre ihre Erklärung.

Die Experimente von Pierre Marie und Clunet zeigten, daß bei operierten Tieren unverhältnismäßig häufiger Metastasen sich zeigten als bei den nur geimpften Tieren. Auch diese Erscheinungen finden durch die Athrepsielehre ihre Stütze. Nach Entfernung des Primärtumors werden die Wuchsstoffe zur Entwicklung der Metastasen frei. Es ist

auch bekannt, daß bei schnell wachsenden großen Tumoren die Metastasenbildung gewöhnlich ausbleibt.

Ehrlich konnte nach Verimpfung mit hochvirulentem Sarkom die Nachimpfung von Karzinom vollständig unterdrücken. (Die Versuche einiger französischer Forscher stimmen der Athrepsielehre zu.) Es fanden sich auch Gegner dieser Lehre.

Hertwig und Poll, Michaelis, Gierke, Borrel u. a. fanden auch nach Angehen der ersten Impfung noch die Entwicklung einer nachfolgenden. Gierke bringt die athreptische Immunität mit der Art der Impftechnik in Zusammenhang und sieht in ihr nichts anderes als aktive Immunisierung durch Resorption des Impfmaterials. — Ehrlich weist aber diese Einwände zurück und bekämpft die anderen Anschauungen. Was die menschlichen Tumoren (70) betrifft, so haben sie wenig Beziehungen zur athreptischen Immunität, da die Vorbedingung für sie hohe Wachstumsenergie und große Virulenz ist, die den menschlichen Tumoren abgeht.

Im Gegensatz zu der Ehrlichschen Lehre befindet sich Uhlenhuth (Experimentelles auf dem Gebiete der Krebsforschung. Münchener med. Wochenschrift 1912). Er und seine Schüler Steffenhagen und Händel fanden, daß Ratten, die entweder ohne Erfolg geimpft waren oder deren Tumoren bald wieder zurückgingen, sich auch gegen spätere Impfungen unempfindlich zeigten. Auch Tiere, die nach vollständiger Entfernung ihres Tumors rezidivfrei blieben, waren gegen spätere Impfungen immun. Sie führten diese Erscheinungen auf im Körper befindliche Abwehrstoffe zurück, die die Nachimpfung unterdrücken. Apolant trat gegen diese Anschauungen auf. Er fand, daß bei rezidivfrei operierten Ratten zweite Impfungen angingen. Im übrigen ist er mit der Technik Uhlenhuths nicht einverstanden.

Meidner, der Uhlenhuths Versuche nachprüfte, stellte sich auf dessen Seite. Wo Rezidive ausblieben, zeigten sich

in 8% der Fälle erfolgreiche Nachimpfungen, wo Rezidive entstanden aber in 64,3%.

Abderhalden fand im Blut krebskranker Menschen und Tiere Fermente, die das Eiweiß abbauen. Er benutzte solches Blut zur Behandlung tumortragender Ratten und Mäuse und hat damit gute Resultate erzielt. Blumenthal hält diesen Vorgang für eine Immunitätsreaktion. Abderhalden zeigte auch, daß seine Abbaufermente spezifisch seien, d. h. z. B. Magenkarzinom gegen Magenkarzinom usw.

Ehrlich hatte das Gesetz der Panimmunität aufgestellt, d. h. es gelingt mit Zellen einer anderen Tierart zu immunisieren.

Gierke kam durch seine Versuche zu dem Resultat, daß außer der Panimmunität auch eine spezifische existiert. Er konnte nach Verimpfung mit einem bestimmten Karzinom einen höheren Grad von Immunität bei Nachimpfung des gleichartigen Tumors erzielen, als mit einem andersartigen.

Auch Bashford (70) spricht sich für die spezifische Immunität aus. C. Lewin und Bashford zeigten Fälle, wo die Panimmunität nicht auftrat. Bashford sagt, daß die Krebszellen beim Angehen des Tumors eine spezifische Stromareaktion auslösen. Die Immunität beruht auf zellulärer Veränderung. Dadurch wird nach seiner Ansicht die Krebszelle unfähig, eine spezifische Stromareaktion auszulösen.

Westenhöfer ist der Ansicht, daß die „Geschwulstzellen aller Tierarten wesensgleich sind". Bashford sowie Murray und Haaland vertreten die Meinung, daß nach Resorption fremder Zellen es nicht zur Immunisierung kommt, sondern eine Ueberempfindlichkeit für Nachimpfung auftritt. Moraschis Versuche sollen eine Erklärung für die abweichenden Resultate geben, für die er den Zeitintervall zwischen Vor- und Nachimpfung verantwortlich macht. Es gelang ihm mit artfremden Material zu immunisieren. Blumenthal tritt für die spezifische Immunität ein.

Liepmann weist auf die nahe biologische Verwandtschaft zwischen Karzinom- und Sarkomzellen hin (72). Es ergaben sich im Serum Fällungserscheinungen. Er beruft sich auf die Versuche beim Mäuse- und Rattenkrebs, erstens auf die geglückten Immunisierungsversuche und zweitens auf die Neigung zur Sarkombildung nach Karzinomtransplantationen bei Mäusen.

Trotz der vielen Experimente ist die Frage der Geschwulstimmunität noch nicht gelöst. Von vielen Forschern wird Antikörperbildung im Serum der Tumortiere angenommen. H. Königsfeld gelang es zum ersten Mal durch intravenöse Injektion von abgetötetem Tumormaterial (Tumortrockenpulver) bei Mäusen einen Schutz gegen Nachimpfung mit vollvirulentem Material hervorzurufen. Der Schutz war spezifisch. Trockenpulver normalen Gewebes blieb ohne Wirkung (73). Die Immunisierungsversuche haben insofern große Bedeutung, da sie Fingerzeige für die therapeutische Nutzanwendung gegeben haben.

Nachdem v. Düngern, v. Leyden und Blumenthal und in Frankreich Richet und Héricourt durch ihre Versuche mit aktiver oder passiver Immunisierung Heilerfolge bei den bösartigen Tumoren erzielten, war bei den Forschern allenthalben das größte Interesse dafür erweckt. Man wandte sich auch hier bald den Tierversuchen zu, da das menschliche Krankenmaterial insofern wenig geeignet war, als nur die aussichtslosesten Fälle zur Behandlung kamen, wodurch diese Art der Forschung sehr beeinträchtigt wurde.

Braunsteins Versuche, mit Milz zu immunisieren, habe ich schon erwähnt. Er wurde durch die Feststellung anderer Autoren, daß Zellen der Milz den größten Immunitätseffekt besitzen, zu seinen Versuchen angeregt.

Lewin und Meidner (74) machten ähnliche Versuche. Sie kamen zu folgenden Resultaten:

Die Milz von Tieren mit vollentwickelten Tumoren übte

weder eine Heilwirkung noch irgendwelche Beeinflussung auf die Geschwülste aus. Bei kleinen, ganz jungen Tumoren waren nur ganz geringe Einwirkungen zu bemerken.

Bei Anwendung der Braunsteinschen Technik, d. i. Einspritzen von arteigenem Tumor ins Peritoneum von Ratten und Mäusen, erzielten sie bei 33 Tumoren vollkommene Heilung, bei 11 Tumoren wurde weitgehende Rückbildung erzielt. Das Serum dieser Tiere zeigte keine Heilwirkung. Es ist anzunehmen, daß die Wirkung auf Antikörpern beruht, die sich in der Milz gebildet haben.

Einen großen Raum nehmen die von v. Leyden und Blumenthal angeregten Heilungsversuche ein, die sich auf die Entdeckung von v. Dungerns, gegen Epithelien zu immunisieren, stützen. Im Jahre 1902 wurden ihre Versuche aktiver Immunisierung bekannt. Blumenthal nannte das Verfahren „Autovaccine". Er stellte sich dabei ganz auf den Boden der Spezifität und benützte Extrakte von artgleichen, histologisch ähnlichen Tumoren. Bashford äußerte Bedenken gegen das Verfahren, weil er die Ueberzeugung gewann, daß einerseits dadurch Ueberempfindlichkeit erzielt werden könnte, andererseits durch Injektion des Tumorbreis die Möglichkeit einer Krebsentstehung gegeben sei.

Blumenthal modifizierte dann das Verfahren, indem er den Tumor 24 Stunden im Brutschrank stehen ließ und so den Zellen die Fortpflanzungsmöglichkeit nahm. Da dies durch autolytische Vorgänge bewirkt wird, so nannte man das Verfahren „Autolysatbehandlung", ein Name, der nicht Blumenthals Anerkennung finden konnte. Er ist der Ansicht, daß dieser Name etwas (75) „Methodisches und nichts Prinzipielles", um was es sich hier handelt, ausdrückt. Er bereitete später folgende Extrakte: Zerreiben des frischen Tumors unter Zusatz von Chloroformwasser und Aufbewahrung von 3 Tagen im Brutschrank bei 39°. Die subkutane Injektion dieser Extrakte zeigte besonders bei harten Ratten-

sarkomen eine ausgezeichnete Wirkung. Es wurden durch diese Behandlung Geschwülste bis Enteneigröße in 8—18 Tagen zum Rückgang gebracht.

C. Lewin konnte die guten Resultate bestätigen und besonders den Unterschied zeigen, der bei Verwendung des eigenen Tumorstammes eintrat (76). In diesem Falle hatte er 35% Heilungen, in anderen Fällen nur 10%. In 80% der Fälle wurden die Tumoren günstig beeinflußt. Lewin verwandte Toluol anstelle von Chloroform. Zur Isolierung des wirksamen Stoffes haben Blumenthal und Lewin dann die Fällung mit Alkohol angewandt, wie Erhardt mit seinen Versuchen darauf hingewiesen hat (76). Erhardt selbst hatte durch Fällen mit Ammoniumsulfat und Alkohol aus den Extrakten von Mäusetumoren einen Stoff von großer Wirksamkeit gewonnen. Er erzielte damit bei Mäusekarzinomen bis 60% Heilungen.

Die Anwendung dieser Methode auf menschliche Geschwülste hat anfangs keine Erfolge gezeitigt; sie verspricht, wie Pinkus hervorhebt, bei menschlichen Sarkomen Gutes zu leisten, da auch nach Roosings Beobachtungen sie sich hier zu bewähren scheint. Lunkenbein hat auf Grund der Behandlung von 40 Fällen beim Menschen mit Tumorextrakt außerordentlich günstige Beeinflussung der Tumoren besonders bei Sarkomen gesehen. Er glaubt auch, eine äußerst schnelle günstige Wirkung auf das Allgemeinbefinden feststellen zu können (77). — Die Wirkung dieser Methode führt Fichera nicht auf die Bildung von Antikörpern zurück, sondern auf Fermentbildung des autolysierten Tumors.

Fichera hat sich sowohl mit diesen Versuchen bei Ratten und Menschen, als auch mit der Anwendung von autolysiertem Embryonalgewebe, wie es schon Bashford, Michaelis u. a. versucht hatten, erfolgreich beschäftigt. Er erzielte bei 5 von 18 Fällen vollständige Heilung, bei 5 Fällen weit-

gehende Besserung und bei 8 Fällen nur eine geringe Beeinflussung.

C. Lewin hatte Heilungsresultate bei Verwendung des Blutserums sogenannter Nullerratten. Das sind Tiere, bei denen nach spontaner Heilung ihres Tumors eine Neuimpfung nicht mehr anging. Er fand neben Fällen vollständiger Heilung weitgehende Rückgänge der Tumoren. Normales Rattenserum bei den Kontrolltieren war ohne Wirkung (79). Jensen, sowie später Clowes, Gaylord und Braeslack hatten schon früher von ähnlichen Versuchen bei Mäusen berichtet.

Gaylord und Clowes fanden in experimentell erzeugten Rattenkarzinomen in 23% der Fälle Spontanheilung. Sie bringen das mit im Körper erzeugten Immunstoffen in Zusammenhang und weisen auf eine Verwendbarkeit beim Menschen hin.

Einige Forscher benützen zu therapeutischen Zwecken Fermente (81), die sich als tumorzerstörend erwiesen hatten, z. B. Stoffe der Leber. Bergell, Sticker und Lewin fanden bei diesen Stoffen heilenden Einfluß auf Tiertumoren. — Baerds wies auf das Fehlen des Trypsins im Organismus von Krebskranken hin. Blumenthal, Wolff, Bergell und Neuberg konstatierten dessen verdauende Wirkung auf Krebszellen und machten damit therapeutische Versuche, die aber auch beim Tierversuch nicht befriedigten.

Falk und Sticker verbesserten die Trypsinmethode, indem sie eine Verbindung mit Kohle, ein Carbenzym, herstellten.

Reicher wendet Nebennierenextrakt an, der neben der Zerstörung des Tumors eine anämisierende Wirkung auf ihn ausüben soll.

White und Leo Loeb fanden, daß starke Wärmeeinwirkung bis 60 Minuten Dauer, Schädigung der Tumorzellen bewirke. Sie konstatierten Rückbildung der Tumoren, die mit der Länge der Erwärmungszeit zunimmt. Die Wirkung

des Radiums wurde auch bei Ratten- und Mäusetumoren erprobt. Merten (82) studierte seinen Einfluß auf Rattensarkome, die nicht beeinflußt wurden. — Ebenso ergab sich negativer Erfolg bei Bestrahlung eines Mäusespindelsarkoms. Der Jensensche Mäusetumor ließ sich gut beeinflussen. Auch Apolant sah nach Radiumbestrahlung vollständige Resorption eines Mäusetumors. Mit der Wirkung des Radiums beschäftigten sich außerdem Neuberg, Blumenthal, Wolff und Fritz Meyer.

Nach Blumenthal handelt es sich bei dieser Wirkung um eine Läsion der Zellen, aus denen ein autolytisches Ferment frei wird, das den Tumor weiter zerstört. Neuberg ist der Ansicht, daß die Radiumwirkung die Stoffwechselfermente schädigt, jedoch die autolytischen Fermente unbeeinflußt läßt, die ihre Wirkung dann ungehindert ausüben können.

Porter und Wollbach sehen das Primäre in der Schädigung des Bindegewebes, nicht der Epithelien.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen ist nach Neuberg auf dieselbe Ursache zurückzuführen (83).

Pierre Marie, Clunet, Raulot, Lapoint fanden nach Behandlung von Mäusesarkomen mit Röntgenstrahlen 39 Generationen hindurch Auftreten von Zellmonstrositäten, die bei weiteren Generationen auch ohne Röntgenbestrahlung konstant blieben. — Nach Flexner und Joblings Beobachtungen (Studies from Rockfeller Institut Vol VII 1911) erwies sich das Sonnenlicht in Verbindung mit photodynamischen Anilinfarben sowie Salzlösung als dem Tumorwachstum schädlich.

Hirschfeld und Meidner studierten die Wirkung von Thorium X auf Ratten- und Mäusetumoren. Sie konnten keinen wesentlichen Einfluß auf die Tumoren konstatieren. Die Tiere selbst wurden durch die Behandlung so sehr geschädigt, daß sie größtenteils nach einer Woche eingingen. —

Lewin hat mit der Anwendung von ölsaurem Natrium und Arsazetin bei Rattentumoren keine Erfolge gesehen.

Blumenthal erprobte auch die aromatischen Arsen-Verbindungen, wie Atoxyl und Salvarsan beim Menschen. Die Mittel zeigten sich bei Mäusen, in kleinen Dosen gegeben, als wachstumfördernd, in großen Dosen schädigten sie die Tiere (87). Dasselbe wurde von Nasetti beim Salvarsan bei Mäuse- und Rattensarkomen, beim Atoxyl von Knopf und Fabian, Beck u. a. gefunden. Uhlenhuth mit seinen Mitarbeitern und später mit Hofmeister machten weitgehende Untersuchungen bei Mäusekarzinomen und Rattensarkomen. Sie verwandten Atoxyl und Arsenophenylglycin intravenös, intraperitoneal und subkutan. Sie konnten sowohl bei Jod- als Arsenpräparaten feststellen, daß das Tumorwachstum bei Rattentumoren beschleunigt wurde, daß der Mäusetumor unbeeinflußt blieb (85).

Spieß fand bei Anwendung von anästhesierenden Mitteln ähnliche Wirkung, wie bei der Adrenalinbehandlung. Durch intratumorale Novocaininjektion erzielte er ausgezeichnete Erfolge. Es wird dadurch die reflektorische Hyperämie unterdrückt. Von 74 Mäusekarzinomen konnte er 52 günstig beeinflussen, 22 heilen. Nach der Heilung war keine Immunisierung festzustellen. Spieß experimentierte außerdem mit Unterbindung der zuführenden Arterien. Beim Menschen haben sich diese Mittel wegen schlechter Nebenwirkung nicht bewährt.

Aufsehenerregend waren die Versuche v. Wassermanns. Er wandte Natrium selenicum und telluricum an, die von der lebenden Zelle reduziert und in der Nähe des Kernes als Niederschlag ausgefällt werden. Intravenöse Injektion von Seleneosin bei Mäusen führte zur Erweichung und Heilung der Tumoren (87).

Auch über die Wirkung von Cholinsalzen auf das Blut sowie Beeinflussung von Mäuse- und Rattentumoren im

Verein mit kolloiden Metallen, wie Selen und Vanadium (E. Fischer), wird berichtet und ihre tumorzerstörende Wirkung geschildert (88).

Czerny und Werner wandten borsaures Cholin (Enzytol) allein und in Verbindung mit der Strahlentherapie bei menschlichen Geschwülsten an. Es hat sich nicht als Heilmittel gezeigt, vielleicht ist es nützlich als Adjuvans. Bei der Verwendung des Cholins hat man sich die Wirkung der Strahlentherapie zunutze gemacht. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die Einwirkung von Röntgen- und Radiumstrahlen auf Lecithin Cholin entstehen läßt.

v. Wassermann machte Versuche bei Ratten mit Kupfer, Zinn und Platin und wies die Tumoraffinität dieser Metalle nach.

Auf jahrelange Beobachtungen stützen sich die Versuche von Neuberg und Caspari (Dtsch. med. Wochenschr. 1912 Nr. 8. Tumoraffine Substanzen). Sie stellten Verbindungen mit echten Metallen her und zeigten die Beeinflussung von tierischen Geschwülsten nach intravenöser Injektion, deren Anwendung sie von v. Wassermann übernommen hatten. Sie wurden durch die Tatsache, daß Metalle die Autolyse der Gewebe beschleunigen, zu den Versuchen angeregt. Sie benutzten solche Metallverbindungen, die infolge ihrer Ueberführung in kolloidalen Zustand innerhalb der Zelle die Autolyse anregen. Man erprobte die Verbindungen des Goldes, des Platins, des Silbers, des Rhodiums, des Rutheniums, Iridiums und Bleis. Besonders gute Resultate ergeben die Derivate des Kupfers und Zinns und als besonders wirksam erwies sich das d-Alaninsilber und das d-Alaninkupfer. Die Wirkung trat sofort ein. Tötete man das Tier kurz nach der Injektion, so zeigte sich starke Füllung der zuführenden Gefäße, bei jungen Geschwülsten Zerfall und Sackbildung. Der Inhalt des Sackes war blutigseröse Flüssigkeit. Die therapeutische Dosis liegt nahe der toxischen. Beim Menschen

zeigte die intravenöse Anwendung dieses Mittels allein oder kombiniert mit der Strahlentherapie bei inoperablen Fällen günstige Beeinflussung der Tumoren.

Wir sehen, wie außerordentlich wichtig gerade in chemotherapeutischer Hinsicht das Tierexperiment ist, da es gerade zur Erprobung der toxischen Dosis unentbehrlich ist.

Durch den experimentellen Mäuse- und Rattenkrebs ist bisher viel erfolgreiche Arbeit geleistet worden. Ich glaube bewiesen zu haben, daß er vollen Anspruch auf die Bezeichnung K r e b s machen kann. Es liegt die Möglichkeit nahe, daß der menschliche Krebs, wenn er ebenso experimentell erzeugt werden könnte, die gleichen Erscheinungen machte, wie der Mäuse- und Rattenkrebs. Da der Menschenkrebs der experimentellen Forschung aber niemals zugänglich sein kann, so müssen wir umsomehr anerkennen, ein so geeignetes Objekt für erfolgreiche Arbeit gefunden zu haben.

Herrn Professor Dr. Blumenthal möchte ich auch an dieser Stelle für die liebenswürdige Ueberlassung des Materials und seine Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen verbindlichen Dank aussprechen.

Literatur.

1. **Lubarsch und Ostertag.** Path. Anatomie des Krebses. Zeitschrift für Krebsforschung 1911 v. Hansemann.
2. **Lewin, Carl.** Biologie der Mäusegeschwülste. Sonderabdruck aus den Charitéannalen. XXXVI. Jahrgang.
3. **und 4. Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI. 1912 S. 104.
5. **Lewin, C.** Die Biologie der Mäusegeschwülste. Sonderabdruck aus den Charitéannalen. XXXVI. Jahrgang.
6. **Lewin, C.** Versuche über die Biologie der Tiergeschwülste. Berliner Klinische Wochenschrift 1913 No. 4.
7. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 35.
8. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI 1912. S. 117. Haaland Proc. royal Soc. Bd. 82.
9. **Apolant, H.** Die experimentelle Erforschung der Geschwülste.
10. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XIII S. 92 und 575.
11. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI S. 108.
12. **und 13. Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI 1912 S. 98 und S. 101.
14. **Ivannowics.** Die Ergebnisse der experiment. Krebsforschung.
15. **und 16. Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 42.
17. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 40 u. 41.
18. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI. 1912. S. 103.
19. **Strauß, Fried. Wilh.** Uebertragung von Geschwulstzellen. Berliner klinische Wochenschrift 1913 No. 31.
20. **Lubarsch und Ostertag** XVI 1192 S. 103 und C. **Lewin.** Biologie der Mäusegeschwülste S. 5. (Charitéannalen XXXVI.)
21. **Lewin, C.** Entstehung histol. neuartiger Geschwülste einer weißen Maus. Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 11. 9. Heft.

22. **Lubarsch und Ostertag** S. 90 Bd. XVI 1912. **Anitschkow.** Untersuchungen über hist. Struktur und Histogenese des Mäusekarzinoms. (Zieglers Beiträge Bd. 52 H. II S. 255. 1912.)
23. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 28.
24. **Wrzosek, Adam.** Ueber die Bedingungen der Entstehung von makroskopischen Metastasen bei karzinomatösen Mäusen. Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 11 Heft 3 1912 S. 507 und **Lubarsch** und **Ostertag** Bd. XVI 1912 S. 100.
25. **Lubarsch und Ostertag** Bd. XVI 1912 S. 100.
26. **Lewin, C.** Versuche über die Biologie der Tiergeschwülste. Berliner klinische Wochenschrift 1913 No. 4 S. 10.
27. **Lewin, C.** Zeitschrift für Krebsforschung. 319.
28. Ueber die Bedeutung der Mäusekarzinome. Münchener med. Wochenschrift No. 5 S. 257. 1912.
29. **Lewin, C.** Bösartige Geschwülste. S. 47 u. 48.
30. **Lewin, J. und Sittenfield, J. M.** (on the mechanismus of the Formation of Metastas in malignent Tumors an experimenteal Study Journ. of experiment. Med. Vol. 14 No. 2 1912.
31. **Lubarsch und Ostertag** Bd. XVI 1912 S. 92. Notes on Twenty two spontans tumors in wild rat. The Journ. of Med. Research Vol. 25 No. 1 p. 205 1911. **Coys, M.** (A preliminary report on tumors found in wild rats. The journ. of med. research Vol. XXI No. 2 p. 283 Sept. 1909.
32. **Lewin, C.** Versuche über die Biologie der Tiergeschwülste. Berliner klinische Wochenschrift 1913 No. 4.
33. **Michaelis.** Experimentelle Untersuchung über den Krebs der Mäuse.
34. **Blumenthal, F.** Die Infektiosität der bösartigen Geschwülste. Zeitschrift für ärztl. Fortbildung.
35. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XIII S. 69 u. S. 497 u. S. 67.
36. **Fibiger.** Zeitschrift für Krebsforschung S. 220 Bd. 13 und **Lubarsch und Ostertag** Bd. XVI 1912 S. 150.
37. **Leopold.** Untersuchung zur Aetiologie des Karzinoms und über

die pathogenen Blastomyzeten (**Lubarsch und Ostertag** Bd. XVI S. 74).

38. **Blumenthal, F.** Betrachtung über Entstehung und Fortentwicklung von Krebszellen. Die Naturwissenschaften Bd. 29 4. Jahrg. S. 430.
39. **Bashford.** Med. Klinik 1905 Nr. 19, 20, 22. Umfragen über die Aetiologie des Krebses. Infektiosität der Krebskrankheit, und **Lubarsch und Ostertag** Bd. XVI 1912 S. 95 u. Bd. XIII S. 334 über den Krebs bei Menschen und Tier.
40. **Apolant.** Die experimentelle Erforschung der Geschwülste S. 458.
41. **Lubarsch und Ostertag.** XVI 1912. S. 110.
42. **Blumenthal, F.** Infektiosität der bösartigen Geschwülste. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung. **Jensen.** Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 7.
43. **Lubarsch und Ostertag** XVI 1912 S. 36, 57 u. 59. Tierversuche die Reiztheorie des Karzinoms zu stützen.
44. **Lubarsch und Ostertag** XVI 1912. S. 180. **P. Marie, Clunet u. Raulot Lopoint.** Etude du développement des tumeurs malignes sur les ulcères de Röntgen. L'Assoc. franç. pour l'étude du cancer p. 404 1910. **Lubarsch und Ostertag** S. 26 XVI 1912.
45. **Fränkel.**
46. **Fränkel u. Nègre** S. 109 Influence des variations du regime alimentaire sur la Transplantation des tumeurs de la souris. Soc. de Biol. 67 p. 2 1909.
47. **Lubarsch und Ostertag** XIII 1909 S. 454, 455, 459, 498, 575.
48. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste.
49. Med. Klinik 1905 No. 17, 20, 22. Umfragen über die Aetiologie des Krebses. Bashford.
50. **Encyclop.** Jahrbücher der gesamten Heilkunde XVI 7. Jahrgang.
51. **Lubarsch und Ostertag** Bd. XVI 1912 S. 343. Ueber einige histol. Ergebnisse der experiment. Krebsforschung. Archiv für mikrosk. Anatomie 1911.
52. **Lubarsch und Ostertag** S. 89 u. 91 u. 97. Bd. XVI 1912.
53. **Stahr.** Zur Kenntnis der Umwandlung von Mäusekarzinom in

Sarkom. Zentralblatt für allg. Pathologie u. path. Anatomie Bd. 21 No. 3 S. 108, 1910.

54. **Da Fano.** Zelluläre Analyse der Geschwulstimmunitätsreaktion. Zeitschrift für Immunitätsforschung Bd. 5 Nr. 1 1910.

55. **Lewin C.** Die Entstehung hist. neuartiger Geschwülste nach der Impfung von Tumoren bei Tieren. Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 11 3. Heft. S. 347.

56. **Lubarsch und Ostertag** XVI 1912. S. 111. **Kolduffe, R.** (Morphologic changes in an mouse carcinoma in the course of long continued transplant and the influence of an experiment produced decrease in the growth energy. Journ. of experim. Med. Vol. XIII No. 2. 1911.

57. **Lubarsch und Ostertag** XVI 1912 S. 9 Veratti med. Chirurg. di Pavia 1909.

58. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 33, 34, 35.

59. **Lubarsch und Ostertag.** XVI S. 117 u. 118. 1912

60. **Ivannowics.** Ergebnisse der experiment. Krebsforschung.

61. **Küster.** Das Freiburger hämorrhagische Mäusekarzinom und Studien über das hämorrh. Mäusekarz. Zentralblatt für Bakteriologie Bd. 51 Heft 5. S. 497. 1909. Inaug.-Dissert. Gießen 1911.

62. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI 1912. Einfluß des Alters auf die Transplantion auf Grund statistischer Zusammenstellung. **Bashford und Murray.** On incidence of cancer in mice of known age. Proc. of the Royal Soc. Vol. 81.

64. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 92 u. 94 Biochemie der bösartigen Geschwülste.

65. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI S. 186. Katalyt. Wirkung der Krebszellen.

66. **Lubarsch und Ostertag.** XVI 1912 S. 122.

67. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. 82, 84.

68. **Apolant, H.** Krebsimmunität. Zeitschrift für Krebsforschung. 1911 5 u. 10 und **Lubarsch und Ostertag** XVI. 1912 S. 165/166.

69. **Gargano, Claudio.** Verpflanzung von epithelialen Tumoren auf die

Maus. Zentralblatt für Bakteriol. und Parasitenkunde. Abt. 1 Org. Bd. 59 — 114 1911 und **Lubarsch und Ostertag** XVI 1912 S. 107.

70. **Lewin, C.** Die bösartigen Geschwülste. S. 72, 73.
71. **Lewin, C.** Die Immunitätsreaktion nach Verimpfung mit artfremden Tumoren. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 11 Heft 13 1912.
72. **Liepmann, W.** Zur experiment. Krebsforschung. Charité Annalen XXXI. Jahrgang.
73. **Königsfeld, H.** Ueber Versuche zur Immunisierung gegen Mäusekrebs. Zeitschrift für Krebsforschung. 14 120 — 38. Cancer Research Labor Liverpool.
74. **Lewin C. und Meidner, S.** Zeitschrift für Krebsforschung. Heilwirkung des Milzgewebes. Bd. 11 Heft 3, S. 366.
75. **Blumenthal, F.** Diskussion zu den Vorträgen Odier, Daels etc. Aug. 1913.
76. Die Therapie der Gegenwart. 55. Jahrgang. med. chirurg. Rundschau 3. Heft.
77. **Lunkenbein.** Behandlung maligner Tumoren mit Tumorextrakt. Münchener med. Wochenschrift. 61. Jahrg. 1914 S. 1047.
78. **Fichera.** (Squilibrio oneogem.) **Lubarsch und Ostertag** XVI 1912. S. 138.
79. **Lewin, C.** Heilversuche mit Autolysat bei Rattentumoren. Zeitschrift für Krebsforschung. S. 319.
80. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XIII S. 538.
81. Zeitschrift für Krebsforschung. 11. Bd. 3. Heft.
82. **Menten, M. T.** Experiments on the Influence of Radium bromide on a carcinomatous Tumor of the rat. Studies from Rockfeller Instit. for medic. Research Vol. 12 1911.
83. **Lubarsch und Ostertag.** Bd. XVI 1912 S. 111. **Pierre-Marie, Clunet, Raulot-Lapoint.** Etude du développement des tumeurs malignes sur les ulcères de Röntgen. Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer p. 19 et p. 348 1910.
84. **Lubarsch und Ostertag.** XVI S. 212.
85. **Uhlenhuth.** Untersuchungen über Immunität und Chemotherapie

bei experimentell erzeugten Ratten- und Mäusetumoren. Med. Klinik 1912 No. 37.

86. Zeitschrift für Krebsforschung. Bd. 11 3. Heft.

87. **Lubarsch und Ostertag.** XVI S. 213 —16. Wirkung von Selen — Eosin bei Mäusekrebs.

88. Die Wirkung von Cholinsalzen auf das Blut und Beeinflussung von Mäusetumoren durch kolloide Metalle. Med. Klinik 28.

Lebenslauf

Gertrud Neuländer, jüdischer Konfession, wurde am 5. September 1878 zu Peiskretscham (Oberschl.), als Tochter des Kaufmanns Jakob Neuländer, geboren. Sie besuchte nach privater Vorbereitung die Oberprima des Realgymnasiums zu Ettenheim in Baden und erlangte hier im August 1911 das Reifezeugnis. Hierauf studierte sie in Berlin fünf Semester Medizin und bestand daselbst im Februar 1914 die ärztliche Vorprüfung. Im Sommersemester 1914 studierte sie in Freiburg und ging im darauffolgenden Wintersemester wieder nach Berlin, wo sie ihr Studium zu Ende führte und am 8. Januar 1917 die ärztliche Staatsprüfung bestand. Am 8. Januar 1918 erhielt sie die Approbation als Arzt.

Während der Studienzeit in Berlin und Freiburg besuchte sie die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren: Aschoff, Axhausen, Beyer, Bonhoeffer, Brugsch, Ceelen, Czerny, Diels, Ehrmann, Fischer, Flügge, Franz, Gabriel, Gauß, Greeff, Heffter, Helbron, Hertwig, Jacobsohn, Killian, Klapp, Köhler, Kopsch, Lesser, Nißle, Oehler, Orth, Piper, Rubner, Rubens, Schulze, Straßmann, Virchow, Waldeyer.